

**Der Einfluß der Halothannarkose
und verschiedener Psychopharmaka
auf die Lärmschädigung
des Meerschweinchenohres**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans Bremer
aus Lüneburg

Marburg 1967

Der Einfluß der Halothannarkose und verschiedener Psychopharmaka auf die Lärmschädigung des Meerschweinchenohres

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von

Hans Bremer

aus Lüneburg

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19.5.1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. u. Dr. med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. G. Kottmeyer

Correferent: Prof. Dr. med. u. Dr. med. dent. H. Heuser

Einleitung

1. Die Bedeutung der Dankbarkeit

2. Die Bedeutung der Dankbarkeit

1. Allgemeine Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

2. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

3. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

4. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

5. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

Meiner lieben Mutter

in

Dankbarkeit gewidmet

3. Die Bedeutung der Dankbarkeit

6. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

7. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

8. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

9. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

10. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

11. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

12. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

13. Bedeutung der Dankbarkeit als eine Tugend der Menschheit, welche die Grundlage der menschlichen Existenz bildet.

4. Die Bedeutung der Dankbarkeit

5. Die Bedeutung der Dankbarkeit

6. Die Bedeutung der Dankbarkeit

Inhaltsübersicht

A) Einleitung und Fragestellung

B) Besprechung der Literatur

1. Allgemeine Erörterungen zu dem Problem der Hörschädigung durch Lärmeinwirkung.
2. Besprechung der histologischen und histochemischen Veränderungen des Innenohres nach Lärmeinwirkung.
3. Höruntersuchungen beim Meerschweinchen mit Hilfe des Preyerschen Ohrmuschelreflexes.
4. Zur Physiologie der Narkose.
5. Der Einfluß von Halothan auf Stoffwechsel und Durchblutung.

C) Experimenteller Teil

1. Bedingungen und Anordnung bei den Narkoseversuchen.
2. Bedingungen und Anordnung bei den Versuchen mit dem Psychopharmakon Cyrpon.
 - a) Zur Pharmakologie von Cyrpon.
 - b) Versuchsanordnung.
3. Versuche mit dem Psychopharmakon Truxal.
 - a) Zur Pharmakologie von Truxal.
 - b) Versuchsanordnung.
4. Versuche mit dem Narkotikum Halothan.

D) Besprechung der Versuchsergebnisse

E) Zusammenfassung

F) Literaturangaben

A) Einleitung

Lärmschädigungen des Ohres haben in den letzten Jahren ein recht aktuelles Interesse erhalten. Die fortschreitende Modernisierung und Industrialisierung der zivilisierten Bevölkerung, die mit einer Zunahme des Umweltlärmes verbunden ist, läßt immer wieder das Problem der Gehörschädigung durch Lärm aufkommen. Man denke nur an die Geräuscheinwirkungen, denen die Anwohner eines Flughafens täglich beim Starten und Landen der Düsenflugzeuge ausgesetzt sind.

Die morphologischen Veränderungen des Innenohres bei Hörschädigten durch Schalleinwirkungen standen schon lange zur Diskussion. Man sah früher die Ursache der Schallschädigung des Innenohres mehr in einem mechanischen Vorgang, der durch den Schalldruck hervorgerufen wird. Heute weiß man durch elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen, daß solch einer Schädigung kompliziertere Vorgänge zu Grunde liegen.

KOTTMEYER konnte vor etwa 10 Jahren mit einem Kapselplethysmographen nach schwelennahen Schwebungsklängen Volumenverminderungen der Fingerkuppe feststellen. Diese von ihm als psychovasomotorischer Reflex benannte Reizantwort, war bei schwelennahen Reizen genauso häufig wie bei überschwelligen Reizen zu beobachten. Der Grad der Verminderung der Hautdurchblutung war auch abhängig von der Reizintensität. KOTTMEYER konnte die plethysmographischen Reaktionen mit Erfolg auch zur Objektivierung akustischer Reizwahrnehmungen heranziehen.

Seine rheographischen Untersuchungen am Labyrinthblock von Patienten mit weiten Ohrradikalhöhlen zeigten, daß die Durchblutung nach akustischen Reizen im Innenohr abnahm. Der Grad der Durchblutungsänderungen nahm auch hier mit der Schallintensität zu. Bei den gleichen Versuchen in Narkose blieb die beschriebene vasomotorische Reaktion aus.

KOTTMEYER zog daraus den Schluß, daß bewußt wahrgenommene Schalleindrücke zu einer Minderdurchblutung des Innenohres

führen, durch die eine Schädigung der Haarzellen begünstigt wird.

Andererseits konnten BALDES und CORBEILLE durch neuere EEG-Untersuchungen nachweisen, daß auch unbewußte Affekte Reizantworten auslösen. Die Autoren haben Atmungs- und Kreislaufveränderungen nach Reizintensitäten von mehr als 60 dB auch bei großhirnlosen Tieren beobachtet. Sie folgern daraus, daß die Reflexe dann direkt über die Verbindung zwischen dem N.cochlearis und den vegetativen Zentren im Zwischenhirn zustande kommen.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Versuche an Meer-schweinchen, in denen der Einfluß der Halothannarkose und verschiedener Psychopharmaka auf die Lärmschädigung des Innenohres verfolgt wurde.

B) B e s p r e c h u n g d e r L i t e r a t u r

1) Allgemeine Betrachtungen zu dem Problem der Hörschädigung durch Lärmeinwirkung

Ausführliche Untersuchungen des Trommelfelles sowie des Mittel- und Innenohres sind von RÜEDI unternommen worden. Er machte seine Beobachtungen zuerst an Personen, die durch ein Explosions- oder durch ein Knalltrauma Schädigungen des Ohres davongetragen hatten. Bei dieser Art der Schalldruckeinwirkung handelt es sich, wie spektroskopische Untersuchungen ergeben haben, in erster Linie um die Einwirkung eines sehr energiereichen Vorganges tiefer Frequenz auf den Hörapparat. RÜEDI fand bei Personen, die sich in unmittelbarer Nähe einer Explosion befanden, am Ohr ausgedehnte Trommelfellverletzungen, sowie Reste zerbrochener und aus dem Zusammenhang gelöster Gehörknöchelchen. Die Mittelohrräume waren mit Blutkoagula angefüllt, am Innenohr stellte er häufig eine Zerreißung der Reißnerschen Membran fest. Alles in allem fand er bei den meisten Fällen also einen kombinierten Mittel-Innenohrschaden. Bei einem widerstandsfähigen Mittelohr wird die Schallenergie über den Schall-

leitungsapparat ins Innenohr geleitet, wo es zu ausgedehnten Zerstörungen kommen kann. Das resistente Mittelohr leidet dabei selbst kaum Schaden. Umgekehrt wird ein besonders zartes Mittelohr sehr schnell durch die Schallenergie beschädigt, es fällt als Schalleitungsorgan aus, dementsprechend wird das Innenohr eher geschont.

Audiometrisch konnte RÜEDI nachweisen, daß die durch Explosion bedingte Innenohrschwerhörigkeit besonders den obersten Tonbereich betrifft. Hingegen fand er bei Personen, die gerade ein Knalltrauma erlitten hatten, regelmäßig eine Höreinbuße zwischen 1000 Hz und 8000 Hz in Form einer breiten Senke, deren Maximum bei 4000 Hz lag. RÜEDI berichtet in seinen Ausführungen auch über Personen, die durch chronische Lärmeinwirkung Höreinbußen erlitten hatten. Bei dieser Art der Schädigung spielt das Spektrum des schädigenden Lärmes eine wichtige Rolle, weil der Frequenzbereich oberhalb 2000 Hz viel schädlicher ist als tiefe Frequenzen. Dies konnte BECK auch an Meerschweinchen experimentell zeigen. Unterhalb von 600 Hz übt der Mittelohrschalleitungsapparat eine dämpfende Wirkung auf die Geräusche aus. Ferner besteht nach RANKE bis zu Frequenzen von 1000 Hz die Schutzfunktion der Mittelohrmuskeln, die bei höheren Frequenzen ausfallen soll. Bei länger anhaltender Überbeanspruchung ermüden die Mittelohrmuskeln, um dann die Entstehung eines Traumas zu begünstigen. Sobald jedoch der Schalldruck auch im niederen Frequenzbereich genügend erhöht wird, verschwinden die frequenzabhängigen Schädigungsunterschiede.

Die Dauer der Einwirkung spielt solange eine wichtige Rolle, bis die Stärke des Lärmes noch in der Nähe der sogenannten kritischen Intensität liegt, oberhalb welcher eine pathologische Ermüdung erst einsetzt. RÜEDI fand bei Werftarbeitern, die täglich einem Lärm von 94 - 100 dB ausgesetzt waren, mit zunehmender Dauer der Lärmarbeit eine Vermehrung der hörgeschädigten Arbeiter. BECK stellte bei seinen Meerschweinchenversuchen bei einem Anstieg der Lärmintensität fest, daß der Zeitfaktor gegenüber dem Intensitätsfaktor immer unwichtiger wird.

RÜEDI untersuchte lärmgeschädigte Arbeiter und konnte hierbei feststellen, daß die Schädigung mit einer über $1\frac{1}{2}$ - 2 Oktaven umfassenden c_5 -Senke beginnt. Die größten Hörverluste betrugen 20 - 70 dB. Bei weiterer Schädigung wurde die c_5 -Senke breiter und umfaßte nunmehr 3 Oktaven mit einem maximalen Hörverlust von 45 - 85 dB im Bereich von 4000 Hz.

RÜEDI fand bei der Belastung mit reinen Tönen (800, 4000, 7000 Hz 130-140 dB 3-4 min) einen Hörverlust, der sich regelmäßig über mehrere Oktaven oberhalb des Belastungstones erstreckte, mit einem Maximum des Hörverlustes, der etwa 1 Oktave über dem Belastungston feststellbar war. Für die schädigende Frequenz selbst bestand nur eine geringfügige Höreinbuße. Überdies fanden RÜEDI und FURRER außerdem noch Veränderungen der Tonhöheempfindung ("Pitsch-Veränderungen"). RÜEDI und FURRER deuten diese Pitsch-Veränderungen durch hydrodynamische Vorgänge in Form von Wirbeln, wie sie von G.v.BEKESY nachgewiesen worden sind, und eine Verschiebung der Basilarmembran samt aufsitzendem Corti-Organ verursachen sollen.

RÜEDI und FURRER konnten tierexperimentell den ersten Beweis für die akustisch-traumatische Genese der c_5 -Senke erbringen. Ihre Deutung weicht von der vorher vertretenen Vorstellung ab, die in der c_5 -Senke besondere anatomische Gegebenheiten des Innenohres sieht. Die beiden Autoren gingen von Vorstellungen G.v.BEKESYs aus, der bei großen Lautstärken regelmäßig helicotremawärts gerichtete Wirbel fand. RÜEDI und FURRER wiesen nun ein zweites Wirbelpaar nach, welches ausschließlich oberhalb 4000 Hz entstehen und entgegengesetzt zum ersten Wirbel drehen soll. Durch die umgekehrte, in Richtung der Fenster, verlaufende Drehrichtung soll es zu einer Zerrung und Verlagerung des Cortischen Organes und der Basilarmembran gerade an der Stelle kommen, an der die Drehrichtung sich umkehrt, nämlich bei 4000 Hz. RÜEDI und FURRER untermauerten diese Tatsache, indem sie nachwiesen, daß die c_5 -Senke auch dann auftritt, wenn aus einem weißen Rauschen die Frequenzen 3000 - 6000 Hz herausgeschnitten

worden waren. Das Ergebnis wurde so erklärt, daß der tiefe Geräuschanteil (200 - 3000 Hz) heliotremarwärts drehende Wirbel verursacht und die obere Geräuschkomponente 6000 - 10 000 Hz fensterwärts drehende Wirbel bewirkt. An der Wirbelumkehr im Bereich von 4000 Hz entsteht eine Zugwirkung, und zwar gerade in dem Frequenzbereich, der im Belastungsgeräusch fehlt.

LEHNHARDT ließ Zweifel an einer Wirbelumkehr bei 4000 Hz aufkommen. Er fand bei Belastungen mit Tönen oberhalb 4000 Hz das Maximum der Schwellenabwanderung $1/2$ Oktave oberhalb der Belastungsfrequenz. Es bildete sich auch dann kein Maximum bei 4000 Hz aus, wenn gleichzeitig mit einem 2000 Hz und einem 6000 Hz Ton belastet wurde. Vielmehr zeichnete sich eine flache Mulde zwischen 3000 Hz und 8000 Hz ab, in der andeutungsweise noch eine 3000 Hz und eine 8000 Hz Senke enthalten waren. LEHNHARDT sagt, obwohl nach RÜEDI FURRERSchen Vorstellungen zwei entgegengesetzt verlaufende Kräfte zu beiden Seiten des Wirbelumkehrpunktes bei 4000 Hz hätten wirksam werden müssen, blieb ohne c_5 -Senke aus. LEHNHARDT macht die Empfindlichkeitskurve des menschlichen Ohres verantwortlich für die c_5 -Senke. Diese Kurve zeigt ein Plateau zwischen 1000 und 4000 Hz mit einem weniger steilen Abfall zu den tieferen und einem steileren Abfall zu den hohen Frequenzen. Wenn der ganze Bereich größter Schwellenempfindlichkeit herausgefiltert wurde, blieb die Senke bei 4000 Hz aus. Deshalb, so sagt LEHNHARDT, kann die Empfindlichkeitskurve des menschlichen Ohres nicht ohne Einfluß auf das Entstehen der c_5 -Senke sein.

Er zeigt nun, wie in Abbildung 1 dargestellt, die Empfindlichkeitskurve des Ohres mit ihrem Plateau zwischen 1000 und 4000 Hz und ihrem Abfall zu den tieferen und höheren Frequenzen hin. In diese Hörschwellenkurve sind mehrere Schwellenabwanderungen für verschiedene Reintöne eingezeichnet. Der Tiefpunkt solcher Senken ist immer etwa eine halbe Oktave oberhalb der Belastungsfrequenz gelegen. Diese Senken weisen eine steilere untere und eine weniger steile obere Flanke auf. Nach LEHNHARDT ist diese Asymmetrie der

einzelnen Schwellenabwanderungskurven für die Erklärung der c_5 -Senke von großer Bedeutung, weil während der Lärmbelastung eine Überlagerung aller Senken an der oberen Grenze des Plateaus maximaler Schwellenempfindlichkeit (bei 4000 Hz) entsteht. Die Frequenzen oberhalb 4000 Hz sowie unterhalb 1000 Hz sind für die Beurteilung eines Geräusches weniger wichtig, weil hier das Ohr zunehmend an Empfindlichkeit verliert. Entscheidend für die Belastung bzw. ihre Summation bei 4000 Hz ist nur der Bereich besten Hörens, also die Frequenzen zwischen 1000 und 4000 Hz.

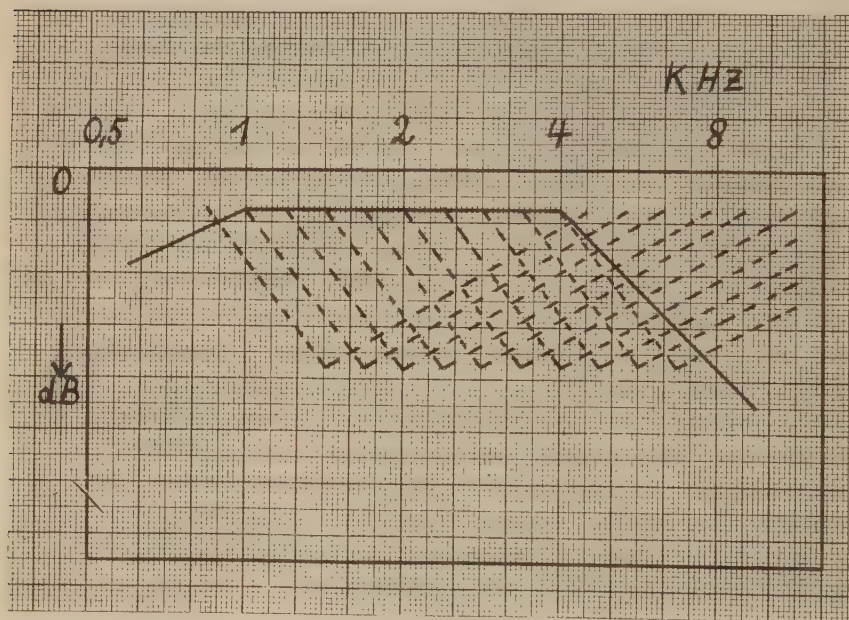


Abb. 1: Schema zur Entstehung der c_5 -Senke.
In den Bereich größter Schwellenempfindlichkeit des Ohres (1000 bis 4000 Hz) sind für mehrere gedachte Komponenten eines (weißen) Belastungsgeräusches die theoretischen Schwellenabwanderungskurven eingezeichnet. Sie überlagern sich alle bei 4000 Hz, oberhalb davon fällt die Empfindlichkeit des Ohres mit ungefähr 20 dB/Oktave ab; das Maximum der Belastung muß deshalb bei 4000 Hz liegen. (nach LEHNHARDT)

LEHNHARDT zeigte, daß die Schwellenabwanderung frequenz-unabhängig verläuft und bei 4000 Hz nicht größer als bei anderen Tönen ist. Auch bei der Readaptation konnte LEHNHARDT keine frequenzbezogenen Unterschiede finden. Es zeigten sich also keine Anzeichen dafür, daß der Bereich von 4000 Hz ermüdbarer oder langsamer erholungsfähig sei. Daß sich die c_5 -Senke nach Geräuschexposition aus einer Summation der Senken in den einzelnen Frequenzen herleiten läßt, zeigt LEHNHARDT, indem er anstatt mit einem Geräusch nur mit einigen seiner Komponenten (1000, 2000, 3000, 4000 Hz) gleichzeitig belastet. Er erhielt als Ergebnis eine von der Geräuschbelastung her bekannte c_5 -Senke.

RÜEDI und FURRER konnten während der Einwirkung eines übermäßig lauten reinen Tones feststellen, daß die empfundene Lautstärke rasch abnimmt. Es tritt eine Vertäubung ein, die als Adaptation des Ohres bezeichnet wird. Diese Adaptation tritt fast augenblicklich mit dem Erklingen eines Tones ein. Sie betrifft nicht nur die Frequenz des Belastungstones, sondern auch höhere, jedoch kaum tiefere Frequenzen. Das Maximum der Adaptation liegt bei der Frequenz des erklingenden Tones selbst. TANNER machte einige sehr interessante Versuche, um die Bedeutung der Adaptation zu ergründen. Er beschallte Probanden mit einem Ton von 1000 Hz und 10 dB 5 min lang, prüfte während der Beschallung die Adaptation und nach der Beschallung die Ermüdung. Er fand, daß alle diejenigen Probanden, die eine tief absinkende Adaptationskurve aufwiesen, eine rasche poststimulatorische Erholung zeigten. Umgekehrt war bei denjenigen Personen, deren Adaptationskurve nur wenig absank, eine lange Erholungszeit nachweisbar.

TANNER sagt, daß die Adaptation die Sinneszellen vor zu starker Schädigung durch Ermüdung schützt.

2) Besprechung der histologischen und histochemischen Veränderungen des Innenohres nach Lärmeinwirkung

Nach BECK beginnen die histologisch faßbaren Veränderungen am Innenohr nach Lärmeinwirkung stets an den äußeren Haarzellen und marklosen Nervenfasern des Cortischen Organs, und zwar mit Schwund des Haarbesatzes, Deformierung, Quellung und Auflösung des Zellkörpers. Die beiden axial gelegenen Reihen der äußeren Haarzellen stehen zunächst im Mittelpunkt der Schädigung, daran anschließend werden auch die peripher davon liegenden Reihen mitergriffen. Anschließend an den Untergang der äußeren Haarzellen tritt eine Schädigung des Stützapparates ein. Sie beginnt mit einem Untergang der Pfeilerzellen, der DEITERS- und der HENSEN-Zellen. WERNER fand im Tunnelraum schon früh kugelige Gebilde, die meist kernlos waren. Er deutet sie als abgetrennte Zellteile vor allem der DEITERS-Zellen. Der Verfasser führt ihr Auftreten auf eine akustische Belastung zurück und unterscheidet sie deutlich von homogenen Kügelchen agonaler oder autolytischer Natur. Erst wenn das ganze Cortische Organ durch Kollaps des Stützapparates eingesunken ist, werden auch die inneren Haarzellen angegriffen, indem ihr Kern und Zelleib aufquillt. Anschließend verfallen sie der Resorption. BECK sagt, daß die inneren Haarzellen eine Art Reserve des Ohres darstellen, die bei einer Schallintensität, bei der die äußeren Haarzellen bereits eine starke Beanspruchung ihres Stoffwechsels zeigen, erst in Aktion treten.

MEYER ZUM GOTTESBERGE konnte zeigen, daß ein deutlicher Unterschied in der nervösen Versorgung der äußeren und der inneren Haarzellen besteht, und zwar ist die Innervation der inneren viel reichlicher, als die der äußeren. Deshalb kommt er zu dem Schluß, daß die inneren Haarzellen die Empfindung "laut" und die äußeren die Empfindung "leise" übermitteln.

Die histologischen Veränderungen sind zunächst nur auf die zweite Windung der Schnecke konzentriert, bei Einwirken

größerer Geräuschstärken werden aber auch die Nachbarwindungen mitbetroffen. Erst viel später sind faßbare histologische Veränderungen an den Ganglienzellen innerhalb der Schnecken-
spindel nachzuweisen. Sie bestehen in Chromatolyse, Tigrolyse, fortschreitender Auflösung von Protoplasma und Kern und schließlich im Untergang der Ganglienzellen.

BECK untersuchte die cytochemischen Vorgänge in den Haarzellen nach Beschallung. Er beschallte Meerschweinchen mit einem Reinton von 3000 Hz bis 120 dB 1/4 bis eine Stunde lang und fand als erste Reaktion auf den Schalldruck im Kern eine Aufquellung und Vakuolisierung der Nucleolar-
substanz, die dann entweder als sogenannte nucleolare Blase aus dem Kern ausgestoßen wird, oder auf chromosomalen Leitbahnen an die Kernmembran geschafft und von hier aus ganz oder auch nur zum Teil ins Plasma abgegeben wird. BECK deutet diesen Ausschleusmechanismus der Nucleolarsubstanz als Versuch der Anpassung der Zelle an den dauernden Reiz und den dadurch bedingten Mehrverbrauch an Eiweiß und Ribonucleinsäure im Plasma. Bei weiterer starker Belastung ist aber die Anpassung im Cortischen Organ nicht vollständig möglich, die Eiweißbildung im Kern stagniert über längere Zeit, und es kommt zur Schädigung der Zelle, denn die Reaktion der einzelnen äußeren Haarzellen auf einen adäquaten Reiz ist abhängig vom jeweiligen Aktivitätszustand und von ihren Reserven. Unter physiologischer Belastung verfügt das Cortische Organ über genügend Reserven, erst bei über-
physiologischen Reizen treten Störungen auf in Form von Eiweiß und Ribonucleinsäureabnahme im Kern und Veränderungen im Sinne einer Schrumpfung und Schwellung. Wie MIZUKOSHI, KONISHI und NAKAMURA nachweisen konnten, tritt in diesem Stadium der Kernveränderung keine vollständige Rückbildung mehr ein. BECK leitete die Microphonics von der Cochlea der beschallten Meerschweinchen ab und konnte zeigen, daß diese in dem Stadium der Schwell- und Schrumpfkerns stark abgesunken waren. An Hand der Kernveränderungen der äußeren Haarzellen nach Schallbelastung konnte derselbe Autor beim Meerschweinchen regelmäßig feststellen, daß die äußeren Haar-

zellen in Kolonnen hintereinanderarbeiten. Er fand eine Erst- und Mehrbelastung der Kerne der inneren Reihe der äußeren Haarzellen. Nach Beschallung mit Reintönen konnte BECK beobachten, daß die einzelnen Zellen keine strenge Frequenzspezifität besitzen, sondern für jede Frequenz eine größere Zahl äußerer Haarzellen zur Verfügung steht. Andererseits können eng benachbarte Frequenzen die gleichen Zellen erregen. Es besteht also ein großes Ansprechgebiet für einen einzigen Ton. Dies ist erforderlich, da sich dauernd Sinneszellen in der Phase der Erholung befinden. So konnte BECK unter Zuhilfenahme seiner histologischen Resultate zeigen, daß hohe Töne, die ihr Ansprechgebiet im Bereich der Basis haben, einen kleineren Schneckenabschnitt aktivieren als tiefe, die mehr die Schnecken spitze erregen. Außerdem wird der erregte Sektor mit zunehmender Intensität größer.

Die Bildung von Schwell- und Schrumpfkernen sind keine beschallungsspezifische Antwort der Haarzellen. Nach Streptomycineinwirkung (NAKAMURA, NEUMANN und NEUBERT), Unterkühlung des Innenohres (BECK) und Einwirkung von Hochfrequenzstrom (BECK und PLAZOTTA) sowie Hypoxie (BECK und BEICKERT) kommt es ebenfalls zu degenerativen Kernveränderungen in der Stria vascularis und an den Sinneszellen. Eine Sauerstoffmangelatmung soll sich primär an der Stria vascularis auswirken, sie ist gegen Sauerstoffmangel besonders empfindlich. Sekundär kommt es an den Sinneszellen des Cortischen Organs dann zu Änderungen der morphologischen Kernbilder. Die Hauptveränderungen fanden sich bei Sauerstoffmangelatmung und nach Unterkühlung des Innenohres im Bereich der ersten und zweiten Schneckenwindung, was auf Grund der Untersuchungen von SEYMOUR mit den Durchströmungsverhältnissen der Stria vascularis in Zusammenhang stehen dürfte. SEYMOUR fand ein Abfallen der Sauerstoffspannung der Stria vascularis von der Spitze zur Basis hin.

Die Verstärkung der schädigenden Wirkung des Schalles unter O_2 -Mangel ließ MÖLBERT annehmen, daß vielleicht eine Störung

des Energiestoffwechsels der Störung der Eiweißsynthese vorausgehen könnte. Er untersuchte 1957 elektronenmikroskopisch die Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf Leberparenchymzellen. Tetrachlorkohlenstoff führte einen künstlichen Sauerstoffmangel der Zelle herbei. Es zeigten sich sehr schnell Veränderungen an den Mitochondrien, in denen sich der Energiestoffwechsel abspielt. Parallellaufend mit diesen Reaktionen war eine vermehrte Abgabe von Nucleolar-substanz aus dem Kern in das Plasma zu beobachten. Damit war der Beweis erbracht, daß auch Hypoxydase zu einer Störung des Eiweißhaushaltes der Zelle führt. Es lag nun nahe anzunehmen, daß Lärmeinwirkung und Hypoxydase am gleichen Mechanismus angreifen und Störungen verursachen. BECK, BEICKERT und TONNDORF beschallten Meerschweinchen unter Sauerstoffmangelatmung mit dem Ergebnis, daß beide Effekte sich gegenseitig potenzierten und so eine verstärkte Höreinbuße herbeiführten.

VOSTEEN konnte nachweisen, daß die Atemfermente Succinatdehydrogenase und Cytochromoxydase besonders bevorzugt an der Stria vascularis und am Cortischen Organ zu finden sind. Er folgert daraus, daß die Zentren des Energiestoffwechsels die Stria vascularis, die Ganglienzellen des Ganglion spirale und die Haarzellen sind. Der energieverbrauchende Vorgang in den Striaepithelien besteht nach seiner Meinung darin, Sauerstoff und Elektrolyte der Endolympe zuzuführen. MISRAHY konnte weiterhin nachweisen, daß die Haarzellen ihren Sauerstoff von der Endolympe beziehen. Neueste Untersuchungen von RAUCH sehen diese Annahme aber noch nicht für gesichert an. Die Endolympe wird nach den Experimenten von BORGHEAN am Sulcus externus gebildet.

Wenn man den Gedanken von VOSTEEN nachgeht, ist also die Sauerstoffspannung in der Endolympe abhängig von der Sauerstoffzufuhr aus der Stria vascularis und andererseits nach MISRAHY von dem Sauerstoffverbrauch in den Haarzellen. Da die Schalltransformation ein energieverzehrender Vorgang ist, wird bei der Beschallung sicherlich vermehrt Sauerstoff verbraucht werden.

MISRAHY (1957) ging nun der Frage nach, ob durch Beschallung die Zufuhr von Sauerstoff aus der Stria beeinflußt werden kann. Er fand, daß unter Lärmeinwirkung die Sauerstoffspannung in der Endolymphe nach kurzfristigem Ansteigen schnell und deutlich absinkt, und daß sie sich je nach Dauer und Intensität der Beschallung wieder dem Ausgangspunkt nähert. Zu gleichen Ergebnissen führten auch die Untersuchungen von KOIDE.

YOSHIOKA beobachtete zur gleichen Zeit Durchblutungsstörungen der Stria vascularis. Er beschallte Meerschweinchen und Katzen längere Zeit mit verschiedenen lauten Geräuschen und injizierte im Anschluß an die Beschallung dem Tier indische Tusche. Danach untersuchte er die Cochlea histologisch und konnte feststellen, daß die Menge der eingedrungenen Tusche von der Stärke und Frequenz des Geräusches deutlich abhängig war. Vermindert wurde die Menge der eingedrungenen Tusche durch eine starke Konstriktion der Blutgefäße bzw. durch Thrombenbildungen. YOSHIOKA fand außerdem, daß die Resultate mit den Ergebnissen der Hörprüfung übereinstimmten. Daher kommt er zu dem Schluß, daß die Cochlearfunktion abhängig ist von dem Zustand der Zirkulation in den cochlearen Blutgefäßen. Eine verminderte Blutversorgung der Stria nach Schallbelastung fanden auch MISRAHY, ARNOLD, MUNDIN, SHINABARGER und GARWOOD.

Wie eingangs erwähnt, konnte KOTTMEYER an radikaloperierten Ohren mittels nahe an das Innenohr gebrachter Elektroden nachweisen, daß es nach akustischer Belastung zu Durchblutungsänderungen am Innenohr kommt. Er fand mit zunehmender Schallintensität eine Abnahme der Innenohrdurchblutung.

Diese Veränderungen standen mit seinen in der Peripherie gefundenen Durchblutungsänderungen nach Schallbelastungen und von ihm als psychovasomotorischer Reflex bezeichnetem Phänomen in Einklang.

LEHMANN und MEYER-DELIUS konnten ebenfalls bei Lärmeinwirkung eine Erhöhung des peripheren Widerstandes mit Anstieg des diastolischen Blutdruckes und verminderter Hautdurchblutung aufzeigen.

PERLMANN und KIMURA beobachteten 1962 während einer Geräuschbelastung keinerlei Querschnittsänderungen im terminalen Gefäßnetz des Ligamentum spirale oder der Stria vascularis, sie fanden demgegenüber aber eine erhöhte Durchblutungsgeschwindigkeit. PERLMANN und KIMURA glauben deshalb, daß die Änderung der Blutströmungsgeschwindigkeit die eigentliche Reaktion des Gefäßnetzes in der Stria vascularis sei.

Auf Grund der Ergebnisse von JOSHIOKA und MISRAHY vermutet KOIDE, daß morphologisch die gleichen Veränderungen nach Sauerstoffmangel an den Mitochondrien der Sinneszellen auftreten müssen, wie sie von MÖLBERT an Leberparenchymzellen unter Sauerstoffmangel nachgewiesen wurden. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie beobachtete er Veränderungen an den Mitochondrien der äußeren Haarzellen in Form von Brüchen, Auflockerungen und Zerfall. SPOENDLIN machte 1958 erstmals elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Schnecke nach experimenteller Beschallung. Er fand erste strukturelle Veränderungen des Cortischen Organs in Form einer deutlichen Vermehrung der apicalen Mitochondrieneinschlüsse in Form von osmophilen Granula in den äußeren Haarzellen. Außerdem fand er eine Schwellung der Mitochondrien in den Nervenendigungen der äußeren Haarzellen.

Wie erwähnt, spielen sich die energieliefernden Prozesse der Zelle in den Mitochondrien ab. Hier sind auch die Atmungsfermente lokalisiert. Die Energie, die bei dem oxydativen Abbau der Glucose (und bei der Atmungskette) frei wird, wird in Form von energiereichen Phosphatverbindungen aufgespeichert. Die wichtigste dieser Phosphatverbindungen ist das ATP. Es entsteht durch Übertragung von Phosphat auf ADP. Der umgekehrte Prozeß liefert wieder Energie, welche bei den speziellen Zellfunktionen verbraucht wird.

VOSTEEN meint nun, eine Schädigung der Mitochondrien, wie sie von SPOENDLIN nachgewiesen wurde, müßte zur Hemmung der ATP-Bildung führen.

FALTÝNEK und VESELY beschallten Meerschweinchen mit weißem Rauschen einer Intensität von 120 dB bis zu 10 min lang. Sie konnten eine vollständige Erholung des Hörorgans inner-

halb einer halben Stunde nicht feststellen. Durch die i.V. Verabreichung von ATP, AMP und Adenosin vor der Schallbelastung war die Herabsetzung der microphonic Amplitude nicht so stark und die Erholung beschleunigt. FALTYNEK und VESELÝ kommen daher zu dem Schluß, daß es durch Lärmeinwirkung zu einer Störung der biochemischen Prozesse kommen muß.

VOSTEEN konnte nach Beschallung am Meerschweinchen mit Intensitäten von 80 - 85 dB, die er über mehrere Tage auf das Innenohr einwirken ließ, regelmäßig im Ansprechgebiet der Frequenz deutlich fortschreitenden Fermentschwund beobachten, und zwar zuerst an den Nervenendigungen und dann an den Sinneszellen. VOSTEEN deutet den Schwund der Atmungsfermente als Ausdruck der Erschöpfung der Zelle infolge Überbeanspruchung. Eine Erholung der Fermentaktivität konnte er auch nach mehrwöchiger beschallungsfreier Pause nicht bemerken. VOSTEEN konnte aber weiter feststellen, daß durch rhythmische Unterbrechung des Beschallungsimpulses der Fermentschwund erheblich vermindert werden konnte, auch wenn die Gesamtzeit der Beschallung noch verlängert wurde. Offenbar kann die Zelle in der kurzen Beschallungspause das Sauerstoffdefizit teilweise wieder ausgleichen, wodurch die Folgen des Schalltraumas verringert werden.

LEHMANN zeigte 1953 eine Beeinflussung der vegetativen Zentren durch Lärm. SEYMOUR und TAPPIN konnten durch Reizung des Halssympathicus eine Herabsetzung der Cochleapotentiale nachweisen. Sie kommen zu dem Resultat, daß durch die Reizung des Halssympathicus die Sekretion von Endolympe gemindert wird. Diesen Befund machen sie für die Herabsetzung der Cochleapotentiale verantwortlich.

TANNER verabreichte seinen Probanden vor der Beschallung Sympathicolytica bzw. Sympathicomimetica und konnte nach Erhöhung des cholinergischen Tonus eine günstige Reaktion des Hörvermögens feststellen, eine Erhöhung des adrenergischen Tonus wirkte sich jedoch ungünstig aus. Die Hörermüdung wird durch adrenolytische Medikamente verkürzt. TANNER vermutet, daß die Wirkung auf eine Änderung der Durchblutung

des Cortischen Organs zurückzuführen ist, und zwar soll es nach seiner Meinung durch Hemmung des sympathischen Tonus zu einer besseren Durchblutung des Innenohres kommen.

PLESTER konnte an Hand seiner Versuche am Menschen mit Sympathicomimetica und Sympathicolytica gleiche Resultate gewinnen. Er stellt sich den Einfluß des vegetativen Nervensystems bei Lärmeinwirkung folgendermaßen vor:

Im Ruhezustand kommt es durch gleichstarke Impulse des Sympathicus und des Parasympathicus zu einem Ruhegleichgewicht. Wird das Ohr nun von einer Lärmeinwirkung getroffen, so wird dieses Gleichgewicht in Richtung des ergotropen Sympathicus verschoben. In der nun folgenden Pause sinkt die ergotrope Wirkung ab und der trophotrope Einfluß des Parasympathicus tritt mehr hervor, um die Erholung zu begünstigen. In der verstärkten Funktion des ergotropen Sympathicus während der Beschallung sieht PLESTER einen der Faktoren für die Adaptation bzw. für die Hörermüdung und letztlich die Ursache der chronischen Lärmschädigung.

BETZ und HENSEL sowie KANZOW und KRAUSE konnten 1961 bei Katzen Durchblutungsänderungen während einer Geräuscheinwirkung feststellen. Sie fanden eine Mehrdurchblutung der Thalamusregion und der Hirnrinde, die von der Intensität der Dauer und dem Intervall der Lärmreize abhängig waren. Vasodilatation der Thalamusgefäße sah BETZ nur bei den Tieren, bei denen eine Schreckreaktion oder auch eine erhöhte Bewegungsaffektivität sichtbar wurde, dagegen zeigten gleichgültige Tiere selten Änderungen des corticalen Gefäßwiderstandes.

BETZ wies 1965 darauf hin, daß bei wiederholten Lärmreizen die Durchblutungsanstiege jedoch geringer wurden und schließlich sogar verschwanden; es trat eine Adaptation an den Lärmreiz auf, wie im EEG feststellbar und auch von DARROW, VIETH und WILSON beschrieben wurde. Diese Beobachtungen hatte KOTTMAYER schon 1959 während seiner plethysmographischen Untersuchungen am Menschen gemacht. Bei Beschallung in Pentobarbitalnarkose fand BETZ, daß Lärm einer Stärke, die bei wachen Tieren zu Gefäßreaktionen

führte, nun nicht mehr zum Ansteigen der Gehirndurchblutung Anlaß gab, obwohl im EEG noch Veränderungen auftraten.

ETHOLM und EGENBERG beschallten in Narkose 10 Patienten mit weißem Rauschen (90 dB / 20 min) und stellten bei ihren Kreislaufkontrollen mit Hilfe eines Herzkatheters weder in der Sauerstoffaufnahme noch in der arteriovenösen Differenz, der Pulsfrequenz, dem Herzschlagvolumen oder dem Druck in den Lungenarterien eine Abhängigkeit von der Belastung fest.

LÜBBERS, INGVAR, FABEL, KESSLER und SCHMAHL konnten in flacher Narkose den Sauerstoffverbrauch der Großhirnrinde am Hund messen und zeigen, daß er in Narkose um etwa 20 % niedriger ist als im Wachzustand.

Den Einfluß psychotroper Pharmaka auf den psychovasomotorischen Reflex haben KOTTMEYER und WANDEL 1964 untersucht. Vor ihren Untersuchungen verabreichten sie den Probanden vor der Hörprüfung einmal ein Präparat Cyrpon aus der Reihe der Tranquillizer (Meproamat) und ein anderes Mal Thioridazin, ein Neurolepticum.

Erwachsene gaben eine entspannende Wirkung des Meproamates an, ohne Ermüdungserscheinungen zu bemerken. Zur Auslösung einer psychovasomotorischen Reaktion mußte die Intensität der Reize bei Erwachsenen im Mittel um 5 - 6 dB und bei Kindern, die zum Teil sehr unruhig waren und deshalb bei ihnen ohne Sedierung kein Plethysmogramm geschrieben werden konnte, um 10 - 12 dB erhöht werden.

Ähnliche Ergebnisse erhielten die Untersucher nach der Verabreichung von Thioridazin. Die Reizintensität brauchte aber hierbei nur um durchschnittlich 3 - 5 dB erhöht zu werden. Auf der anderen Seite waren aber die Volumenveränderungen nicht so intensiv wie bei Cyrponverabreichung.

3) Höruntersuchungen beim Meerschweinchen mit Hilfe des Preyerschen Ohrmuschelreflexes

Das Urteil über die Brauchbarkeit des Preyerschen Ohrmuschelreflexes zur Hörprüfung an Meerschweinchen ist uneinheitlich. GERSTNER sagt, daß es sich hierbei um eine festliegende

physiologische Größe handelt, die sich für Untersuchungen des Hörvermögens gut eignet.

Auf der anderen Seite lehnen andere Autoren seine Brauchbarkeit ab, da äußere Bedingungen einen zu großen Einfluß auf die Genauigkeit ausüben sollen.

Beim Preyerschen Ohrmuschelreflex handelt es sich um ein fächerförmiges Zusammenziehen oder Anlegen beider Ohrmuscheln an den Kopf, als Antwort auf einen akustischen Reiz. Bei der Untersuchung kehrt man den Kopf des Meer-schweinchens möglichst dicht an einen Tongeber.

GERSTNER fand bei seinen Reihenuntersuchungen an Meer-schweinchen, daß der Schwellenwert für den Ohrmuschelreflex mit steigender Tonhöhe absinkt.

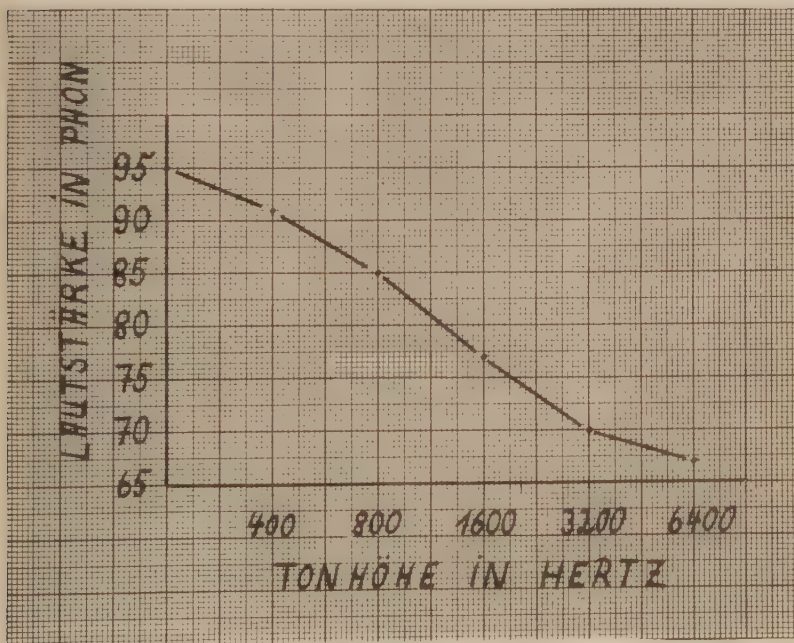


Abb. 2: Schwellenlautstärke für den Preyerschen Ohrmuschelreflex in Abhängigkeit von der Tonhöhe (nach GERSTNER).

Außerdem fand er in der gleichen Versuchsreihe, daß die Abweichung der Meßwerte vom Mittelwert nur gering waren. Er stellte fest, daß die Differenz der Extreme für jede Frequenz etwa 10 Phon betrug.

GERSTNER bestimmte an Meerschweinchen über drei Wochen jeden zweiten Tag die Schwellenwerte, um zu sehen, inwieweit die Meßwerte am gleichen Tier über einen längeren Zeitraum reproduzierbar waren. Er fand, daß die Extreme für eine bestimmte Tonhöhe 5 Phon nicht überschritten.

GERSTNER zeigte an Meerschweinchen im Alter von einigen Tagen, daß die Hörschwelle um etwa 20 Phon höher lag als bei ausgewachsenen Tieren.

PREYER konnte den Reflex bereits bei 24 Stunden alten Meerschweinchen auslösen.

MARX fand, daß bei Tieren, die nur wenige Tage alt waren, die obere Hörgrenze höher lag als bei ausgewachsenen.

Der Untersucher selbst konnte sich von einer erstaunlichen Zuverlässigkeit des Reflexes unter gleichen Versuchsbedingungen überzeugen.

4) Zur Physiologie der Narkose

Nach BARTH und MEYER ist die Narkose charakterisiert durch einen reversiblen Lähmungszustand aller Zellen des Zentralnervensystems, verbunden mit Bewußtlosigkeit, Analgesie und Reflexdämpfung. Es werden grundsätzlich alle Körperzellen dämpfend beeinflusst, jedoch wirken die Narkotika wegen ihrer großen Affinität zu lipoiden Geweben zuerst auf das Zentralnervensystem, das reich an solchen Substanzen ist. Auch die Zellen des Gehirns sind gegenüber den Narkosemitteln uneinheitlich in ihrer Empfindlichkeit, und zwar entsprechend ihrem phylogenetischen Alter (je primitiver, desto resistenter).

Es ist an Hand einiger Theorien versucht worden, den Wirkungsmechanismus der Narkotika zu erklären. BARK, BERGMANN u.a. meinen, daß entweder eine Abdichtung der Zellmembranen herbeigeführt wird, wodurch eine Erregung der Zellen verhindert

wird und dadurch der Energie- und Sauerstoffverbrauch herabgesetzt wird, oder daß die Narkotika direkt an den Atmungsfermenten der Zellen angreifen und dadurch den intermediären Stoffwechsel verzögern.

Man unterscheidet verschiedene Stadien auf dem Wege vom Wachzustand zur Narkose.

Im ersten Stadium ist das Bewußtsein erhalten, und es besteht bereits Analgesie und auch Amnesie. Das zweite Stadium (Excitationsstadium) führt durch Lähmung der Cortex zur Bewußtlosigkeit. Wegen der Erregung subcortikaler Zentren, mit Reflexsteigerung, sind operative Eingriffe in diesem Stadium nicht durchführbar.

Nur das dritte Stadium (Toleranzstadium) ist für chirurgische Eingriffe geeignet. Es ist gekennzeichnet durch Bewußtlosigkeit, Analgesie und Reflexdämpfung.

Im EEG soll nach MORUZZI und MAGOUN eine Unterbrechung der von der Zona reticularis ausgehenden Weckwirkung eintreten. Gleichzeitig sollen Schlafzentren im Zwischenhirn aktiviert werden. Bei zunehmender Ausbreitung geht die Lähmung auf das Rückenmark über und die Reflexe werden weiter abgeschwächt.

T a b e l l e I

	Schlaf	Narkose
Glycogen		+ 25
Milchsäure	- 35	- 50
Anorg. Phosphat	- 10	- 20
Creatin - Phosphat	0	+ 36
A.T.P.	- 10	+ 30
Acetylcholin	+ 15	+ 32
Amoniak		- 60
Glutaminsäure		- 33
Glutamin		+ 14

Der Einfluß des Funktionszustandes auf den Stoffwechsel des Gehirns. Die Zahlen geben ungefähr die prozentuale Abweichung von der Normalkonzentration an(Nach BARTH, MEYER u.a.).

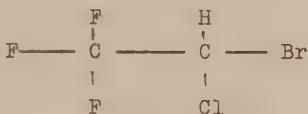
Während der Narkose kommt es auch zu Stoffwechseländerungen im Zentralnervensystem. Einen Vergleich verschiedener Stoffwechselgrößen im Schlaf und in der Narkose zeigt Tabelle I.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß der Mineralstoffwechsel in Narkose charakteristisch verändert wird. Andererseits ist der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt sowie der Kohlenhydratstoffwechsel vermindert, wie Untersuchungen über die Oxidation einiger Zucker ergaben. Die Reduktion des Stoffwechsels der Gehirnzellen soll hierbei weniger auf verminderter Nahrung, als vielmehr auf schlechter Ausnutzung des Sauerstoffes beruhen. Neuere Untersuchungen ergaben, daß in Narkose der Energiebedarf des Zentralnervensystems vermindert ist. Die Energieverminderung ist jedoch nicht die Ursache sondern die Folge der Narkose. BARTH und MEYER vertreten folgende Meinung: Wenn eine primäre Atmungsstörung vorhanden wäre, so käme es vermutlich zu einer Erstickung, niemals aber zu einer Zunahme der energiereichen Verbindungen. Ihrer Meinung nach sind die hohen Konzentrationen an A.T.F., der geringe Anteil an Milchsäure und an organischem Phosphat, die Verminderung der Amoniakkonzentration im Harn, die Abnahme von Amino-Stickstoff sowie der Anstieg des Amid-Stickstoffes und des Acetylcholins, eindeutige Merkmale für einen verminderten Energiebedarf.

Die Befunde von LÜBBERS, INGVAR, VAGEL, KESSLER und SCHWARTZ sprechen ebenfalls für den verminderten Energiebedarf des Zentralnervensystems in Narkose. Wie erwähnt, fanden sie in Narkose einen um 20 % geringeren Sauerstoffverbrauch der Großhirnzellen als im Wachzustand.

5) Der Einfluß von Halothan auf Stoffwechsel und Durchblutung

Halothan: (2 Brom-2-chlor,1,1,1-trifluoräthan) hat folgende Strukturformel:



Es ist ein klares, etwas süßlich riechendes, sehr rasch und stark wirkendes Inhalationsnarkotikum. Bei 20° C beträgt sein spezifisches Gewicht, 1,86, sein Siedepunkt liegt bei 50,2° C. Es ist weder brennbar noch explosiv. Unter Lichteinwirkung zerfällt Halothan in Phosgen und Halogensäure, deshalb ist eine Aufbewahrung in dunklen Flaschen erforderlich.

1960 untersuchte HUNTER die Wirkung von Halothan auf Atmung, Herz und Kreislauf. Er fand bei der Narkoseeinleitung eine Tachypnoe mit Herabsetzung des Atemvolumens und Verminderung des Minutenvolumens. Außerdem wird der Stoffwechsel reduziert.

Auf Herz und Kreislauf übt Halothan eine parasymphathicomimetische Wirkung aus. Bradycardie, Vasodilatation und Hypotonie nehmen mit der Narkosetiefe zu.

BARTH und MEYER führten direkte Messungen der kontraktilen Herzkraft am Menschen durch und wiesen Halothan eine depressierende Wirkung auf das Myocard nach. Mit Konzentrationen von 2 Vol % konnten sie die kontraktile Herzkraft um 50 % verringern. Sie kommen zu dem abschließenden Ergebnis, daß die Hypotension durch Myocarddepression und durch Vasodilatation zustande kommt.

WOLLMANN und ECKENHOFF konnten eine Vasodilatation der Cerebralgefäße während einer Halothannarkose nachweisen. Unter gleichen Bedingungen fanden sie keine Änderung des Sauerstoffverbrauches.

MCDOWALL, HAPER und JACOBSON fanden allerdings während ihrer Messungen in Halothannarkose eine Steigerung des cerebro-vasculären Widerstandes um 50 %. Die durchschnittliche Abnahme der Blutzirkulation lag nach ihren Messungen, im Vergleich mit den Werten bei Lachgas und O_2 , bei 46 %. Außerdem rief Halothan eine durchschnittliche Abnahme der O_2 Aufnahme um 49 % hervor.

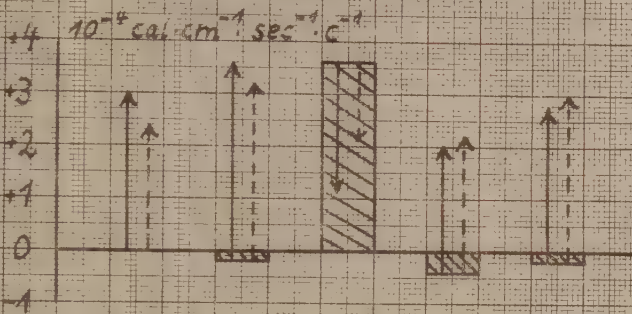
BETZ, OEHMIG und WÜNNENBERG registrierten die lokale Hirndurchblutung in 1,9 % Halothannarkose an Katzen mittels Wärmeleitsonden, die 6 Wochen vor Versuchsbeginn in den Thalamus und Hypothalamus implantiert worden waren.- Zur Blutdruckmessung wurden den Katzen feine Polyäthylenkatheter durch eine Extremitätenarterie in die Aorta vorgeschoben. Während der verschiedenen Narkoseformen registrierten sie außerdem den Einfluß von Sauerstoffmangel (8 % O_2 in N_2) oder CO_2 Erhöhung (8 % CO_2) in der Atemluft, auf die Hirndurchblutung und auf den Blutdruck.- Bei ihren Aufzeichnungen im Wachzustand wurde bei Erhöhung des CO_2 Gehaltes der Atemluft ein Anstieg von Hirndurchblutung und Blutdruck aufgezeichnet. Inhalation von 1,9 % Halothan führte bei allen Tieren zu starken Anstiegen der Hirndurchblutung und zu Herabsetzung des Blutdruckes.

BETZ erklärt dies durch die gleichzeitige Atemverlangsamung und Verflachung mit Anhäufung von Stoffwechselprodukten wie z.B. CO_2 .

Bei CO_2 Überschuß bzw. O_2 Mangelatmung kam es in 1,9 % Halothannarkose regelmäßig zu einer Verminderung der sonst vermehrten Hirndurchblutung. Wahrscheinlich ist sie verursacht durch die gleichzeitig auftretende Abnahme des ohnehin schon abgesunkenen Blutdruckes.

GEHIRN DURCHBLUTUNG

WÄRMETRANSPORT ΔA



BLUTDRUCK

BLUTDRUCKDIFFERENZ Δp



wach 80% N₂O 19% Halothan 25mg/kg Nembutal 12g/kg Urethan



Durchblutungs- und Druckänderung durch Narkotika



Durchblutungs- und Druckänderung bei 8% CO₂



Durchblutungs- und Druckänderung bei 8% O₂

Abb. 3: Durchschnittswerte von Gehirndurchblutungsänderungen bei Einwirkung von N_2O , Halothan, Nembutal und Urethan bei 6 Katzen. Jedes der Tiere erhielt die Narkotica in der dargestellten Reihenfolge. Die Pausen zwischen den einzelnen Versuchen waren so lange, daß die Tiere wieder völlig wach wurden. (Zwischen Nembutal und Urethan mehrstündige Pause). Die Durchblutungssteigerungen während des O_2 -Mangels und während der CO_2 -Inhalation sind als Pfeile dargestellt. Die Pfeilerspitzen symbolisieren die maximalen Änderungen der Durchschnittswerte. Die schraffierten Säulen geben die Durchschnittsänderungen bzw. Druckänderungen an, die durch die Narkotica bewirkt wurden (vor der Reaktion auf O_2 -Mangel oder CO_2 -Inhalation). Die Nulllinie repräsentiert den Ausgangswert.
(Nach BETZ und Mitarbeitern)

C) Experimenteller Teil

Die Untersuchungen von KOTTMEYER (1962) am Labyrinthblock radikaloperierter Patienten ergaben, daß wahrscheinlich nur bewußt wahrgenommene Reize zu einer Durchblutungsveränderung der cochlearen Blutgefäße führen. ETHOLM und EGENBERG (1964) konnten keine Kreislaufreaktionen auf Lärmeinwirkung in Narkose mehr nachweisen. BETZ (1965) fand bei Beschallung in Pentobarbitalnarkose keine Änderung der Hirndurchblutung mehr. - All diese Ergebnisse bestärken die in der Fragestellung angegebene Vermutung, daß nur bewußt wahrgenommene akustische Reize die Durchblutung beeinflussen.

Um diesen vermuteten Sachverhalt weiter zu klären, wurden Meerschweinchen im Wachzustand und in Narkose beschallt. Falls die Überlegung stimmt, daß bewußt wahrgenommene Reize zu Durchblutungsstörungen im Innenohr führen, müßten sie eher zu einer Schallschädigung führen als unbewußt wahrgenommene. Da solche Zirkulationsänderungen nach Meinung von KOTTMEYER über einen psychovasomotorischen Reflex zustande kommen, müßten auch Psychopharmaka zur Hemmung dieses Reflexes führen.

1) Bedingungen und Anordnungen bei den Narkoseversuchen

Die Versuche wurden in der Zeit von November 1964 bis April 1965 angestellt. Als Versuchstiere dienten für jede Untersuchungsreihe gleichalte und gleichschwere Meerschweinchen. Die Tiere eignen sich besonders gut für Höruntersuchungen, da sie über ein recht empfindliches Hörorgan verfügen und auf Hörreize sehr zuverlässig durch den Preyerschen Ohrmuschelreflex reagieren. Die Meerschweinchen wurden für die Bestimmung der Hörschwelle und zur Beschallung in einen etwa ihrer Größe entsprechenden Drahtgitterkäfig gebracht, in dem sie sich nicht mehr drehen konnten. Die Ohren waren nach allen Seiten hin frei beweglich. Für einen erfolgreichen Versuch ist

die fixierte Lage des Tieres wichtig, da der anschließend auf sie einwirkende Lärm eine meist heftige Schreckreaktion auslöst, mit dem Bestreben des Tieres, sich von der Schallquelle wegzudrehen.

In dem Drahtgitterkäfig wurde das Tier in einen schallschluckenden Kasten unmittelbar vor einen Lautsprecher gesetzt. Die Größe dieser Schallkammer betrug etwa 70 x 70 x 70 cm. Als Deckel diente eine Plexiglasscheibe, um die Tiere während der Beschallung bzw. der Hörüberprüfung genau beobachten zu können.

Als Geräuschquelle für die Lärmbelastung sowie zur Bestimmung der Hörschwelle diente ein ATLAS-Audiometer. Über einen Verstärker wurden Ton und Geräusch dem Lautsprecher zugeleitet. Durch einen knackfreien Schalter erfolgte der Schluß des Stromkreises. Die für die verschiedenen Frequenzen maximal erreichbaren Schallintensitäten sind in der Abbildung 4 wiedergegeben. Die maximale Geräuschintensität betrug 126 dB.

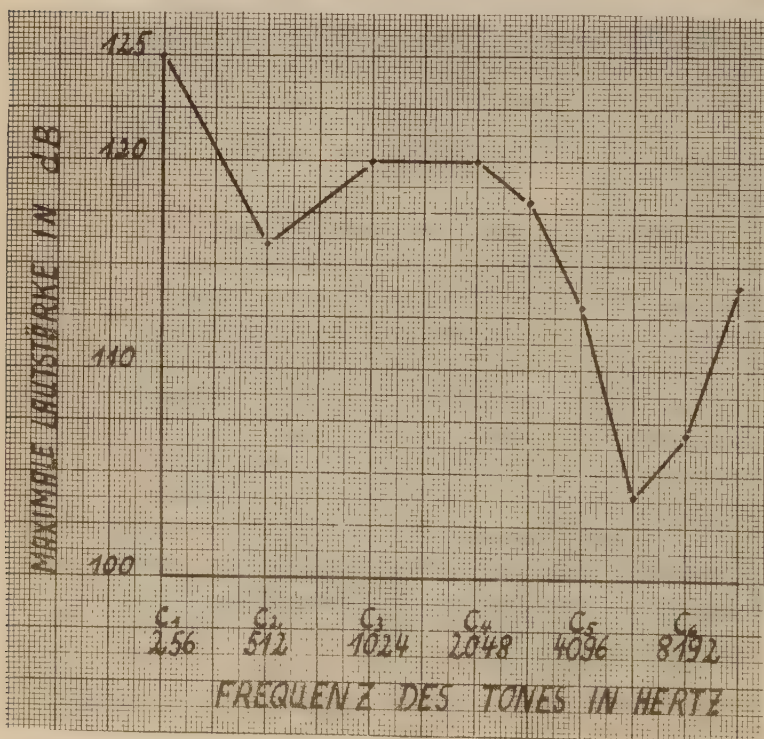


Abb. 4:
Die maximal erreichbaren Schallintensitäten für die verschiedenen Frequenzen.

Um eine genaue Hörschwellenkurve der Meerschweinchen zu gewinnen, wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils die Schwellenwerte für die verschiedenen Frequenzen zwischen 256 Hz und 11 384 Hz mittels des Preyerschen Ohrmuschelreflexes aufgezeichnet. Differierten die gefundenen Werte an den beiden Tagen voneinander, so wurde der Mittelwert als Schwellenwert eingesetzt. - Wir gingen bei diesen Untersuchungen von der Voraussetzung aus, daß der Preyersche Ohrmuschelreflex eine physiologisch festliegende Größe ist und waren uns darüber im klaren, daß er nicht die absolute Hörschwelle des Tieres darstellte, sondern daß es sich eher um eine Art Schreckschwelle handelt. Es war jedoch überraschend, wie genau reproduzierbar die Schwellen an verschiedenen Tagen waren.

Nach der Beschallung wurde bei den Tieren sofort das Hörvermögen geprüft. In weiteren Abständen von 10 und 20 min sowie nach 1,2,7,24 und 48 Stunden wurden abermals Hörprüfungen vorgenommen, um die Erholung des Innenohres festzustellen.

Um die Meerschweinchen möglichst schnell vom Wachzustand in den Narkosezustand zu bringen, wurde ein Gummischlauch vom Narkosegerät aus in die Schallkammer geleitet und von dort aus so in den Drahtkäfig geführt, daß die Meerschweinchen direkt von dem Halothan^(R)*-Luftgemisch angeblasen wurden. Als Narkosegerät wurde der Halothanverdampfer "VAPOR"^(x)* benutzt, der mit einer Preßluftflasche verbunden war. Mit dieser Kombination konnte ein Halothan-Luftgemisch von 0,3 - 5,0 Vol% Anteilen des Narkotikums hergestellt werden.

* (R) Farbwerke Hoechst A.G., Frankfurt/Main

* (x) Drägerwerke Lübeck.

2) Bedingungen und Anordnung bei den Versuchen mit dem Psychopharmakon Cyrpon^{(R)*}

a) Zur Pharmakologie von Cyrpon

Cyrpon (2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanedioldicarbamat) gehört in die Gruppe der Tranquilizer. Es wurde aus der Reihe der Zwischenneuronenblocker entwickelt. Nach Angaben der Tropon-Werke besitzt es in Dosen von 50 - 100 mg/kg oral bei Versuchstieren einen beruhigenden und muskelentspannenden Effekt, ohne direkt hypnotisch zu wirken. Es behebt physische und psychische Spannungszustände. Kreislauf, Atmung und die vegetativen Funktionen werden nur unwesentlich beeinflusst. Cyrpon wirkt auf die höheren Zentren des Zentralnervensystems und hier besonders auf das Thalamusgebiet, das unter anderem den Wachzustand und die Gemütsbewegungen beeinflusst.- Cyrpon hat keinen Einfluß auf das extrapyramidale System.

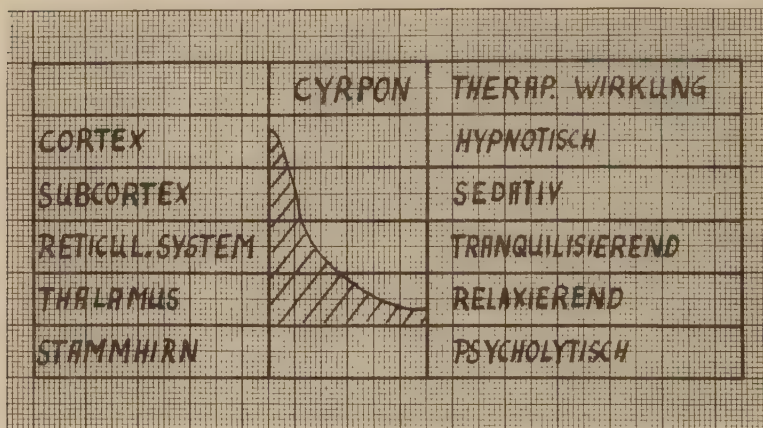


Abb.5: Die Angriffspunkte von Cyrpon(nach Tropon-Werke)

* (R) Tropon - Werke Köln-Mühlheim.

b) Anordnung

Als Versuchstiere dienten 20 Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 680 g. Nach Bestimmung der Hörschwellenkurve blieben 10 Tiere über Nacht nüchtern. Am nächsten Morgen wurden ihnen dann durch einen Magenschlauch 6,6 mg Cyrpon/100 g Körpergewicht verabreicht. Eine nachweisbare Wirkung trat nach etwa 1 1/2 Stunden ein. Die eigentlich recht scheuen Meerschweinchen machten nun einen zutraulichen Eindruck und zeigten keinerlei Fluchtreaktionen mehr. Jetzt wurde erneut die Hörschwelle aufgezeichnet, um eine eventuelle Wirkung des Medikamentes auf die mittels des Preyerschen Ohrmuschelreflexes gewonnene Hörkurve festzustellen.

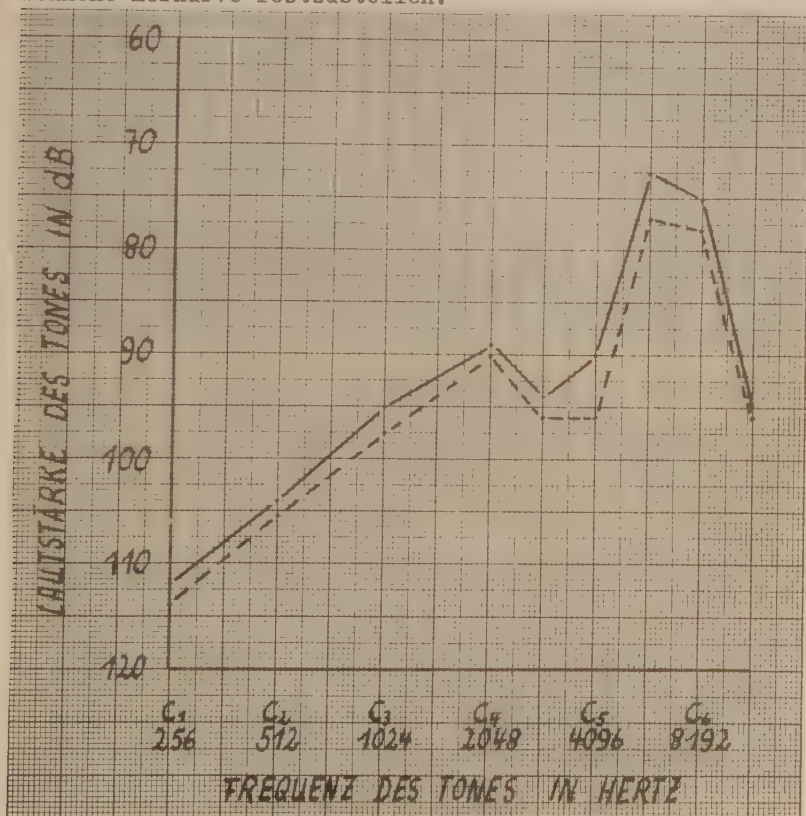


Abb. 6: ——— mittlere Hörschwelle der Tiere ohne Cyrpon.
----- mittlere Hörschwelle der mit Cyrpon vorbehandelten Tiere.

Es zeigte sich bei der Berechnung der Durchschnittswerte, daß Cyrpon die Hörschwelle von Meerschweinchen nur durchschnittlich um 5,2 % herabsetzt.

Die mit Cyrpon vorbehandelten Tiere wurden dann mit einem Geräusch von 116 dB 30 min lang beschallt. Zum Vergleich wurde die zweite Gruppe im Leerversuch der gleichen Lärmbelastung ausgesetzt.

Die Erholung der Tiere von der Lärmschädigung war nach etwa 10 Tagen eingetreten, so daß nun die Tiere aus dem ersten Leerversuch Cyrpon bekamen und beschallt wurden. Die zuerst unter Cyrponwirkung belasteten Tiere kamen umgekehrt jetzt in die Reihe für den Leerversuch.

Diese Versuchsanordnung hatte den Vorteil, daß man am selben Tier die Intensität der Hörschädigung durch genaue Beobachtung des Erholungsvorganges einmal mit und einmal ohne Medikament überprüfen konnte.

Nachdem ein Tier der einheitlichen Lärmbelastung (116 dB/30 min) ausgesetzt worden war, wurde der Erholungsvorgang durch Auslösen des Preyerschen Ohrmuschelreflexes verfolgt, da die Tiere in bestimmten Abständen (10, 20, 60 min 2, 7, 24 Stunden) auf ihr Hörvermögen hin überprüft wurden.

In der Abbildung 7 ist die Wirkung von Cyrpon auf die Erholungszeit von der Hörschädigung dargestellt. Die durch die Lärmeinwirkung erlittene Schwellenerniedrigung beträgt bei den Tieren, die vor der Beschallung Cyrpon verabreicht bekommen hatten, etwa 85 %, bei denen ohne Medikament fast 90 %. Die beiden Erholungskurven laufen etwa parallel bis zu 420 min nach Ende der Beschallung. Danach erholen sich die Cyrpontiere deutlich schneller. Nach 24 Stunden beträgt die Hörschädigung dieser Tiere nur noch etwa 2 %, im Gegensatz zu den nicht sedierten Tieren, deren Hörschwelle zu diesem Zeitpunkt noch um etwa 22 % herabgesetzt ist.

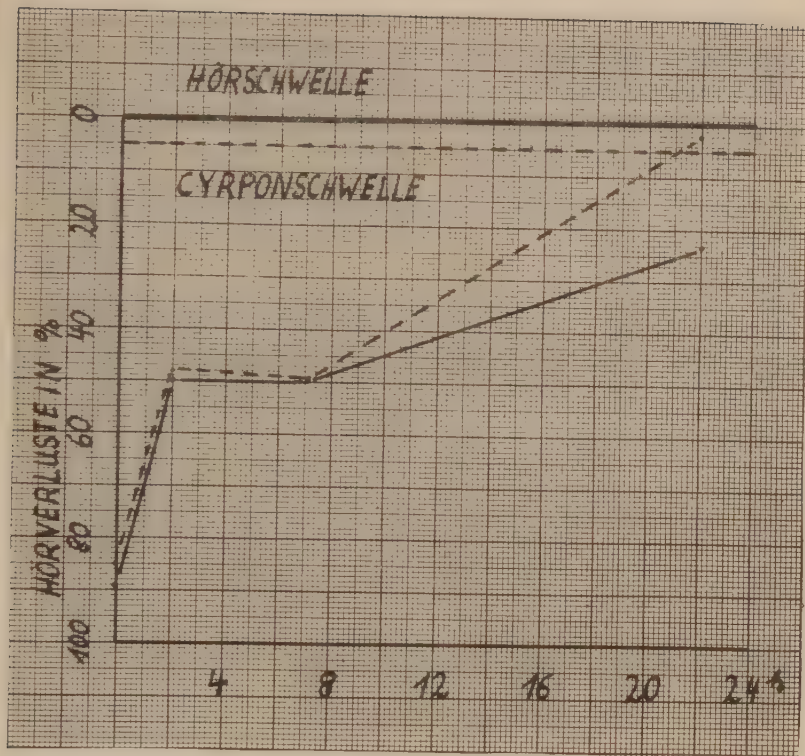


Abb. 7: Erholung des Meerschweinchenohres
nach Geräuschbelastung (116 dB/30 min)

— . ohne Medikament

- - - - - . nach Cyrponverabreichung

3) Versuche mit dem Psychopharmakon Truxal^{(R)*}

a) Zur Pharmakologie von Truxal

Truxal (2-Chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden) thiazanten) wird in die Gruppe der Neuroleptica eingeordnet. Nach Angaben der Herstellerfirma hat es eine dämpfende Wirkung auf Psyche, Vegetativum und Motorik. Im animalen und im

* (R) Tropon-Werke, Köln-Mühlheim.

vegetativen Nervensystem läßt es zentrale und periphere Angriffspunkte erkennen. In hohen Dosen kommt es im Gegensatz zu den Hypnotika, die an der Großhirnrinde angreifen, nicht zu einem Tiefschlaf, sondern es wird eine allgemeine Sedierung erreicht.

Bereits in geringen Dosen (0,3-0,6 mg/kg Körpergewicht) läßt sich der Abwehrreflex gegenüber Schreckreizen aufheben.

	TRUXAL	THERAP. WIRKUNG
CORTEX		HYPNOTISCH
SUBCORTEX		SEDATIV
RETICUL. SYSTEM		TRANQUILISIEREND
THALAMUS		RELAXIEREND
STAMMHIRN		PSYCHOLYTISCH

Abb. 8: Die Angriffspunkte von Truxal
(Nach Tropon-Werken)

Die Wirkung auf das Vegetativum läßt sich bereits bei Dosen von 0,025 mg/kg Körpergewicht bei Ratten zeigen. Man kann dann eine adrenolytische Wirkung in Form einer Hemmung von Adrenalin und Serotonin nachweisen, die gekoppelt ist mit einem acetylcholinhemmenden Effekt, der Spasmolyse und Peristaltikhemmung am Verdauungstrakt hervorruft.

Außerdem hat man im Tierexperiment eine muskelentspannende Wirkung zeigen können, die beim Meerschweinchen zu einer Beeinflussung des Halte- und Klammervermögens an der schiefen Drahtebene führt. Die Tropon-Werke erklären dies mit einer Hemmung der zentralen Übertragung motorischer Impulse.

b) Versuchsverlauf

Als Versuchstiere wurden 20 gleichalte und gleichschwere Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 600 und 700 g benutzt. Diese Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt, von denen die eine vor der Beschallung Truxal bekam, während die andere als Vergleichsgruppe diente.

Wie bei den vorherigen Versuchen mit Cyrpon wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je einmal die Hörschwelle aller Tiere festgestellt. Ließen sich an den beiden Tagen keine übereinstimmenden Werte gewinnen, so wurde der Mittelwert als Schwellenwert eingesetzt. Damit eine maximale Wirksamkeit des Medikamentes garantiert war, blieben die Truxaltiere ebenfalls am Vorabend des Versuchstages nüchtern. Am nächsten Morgen wurde mittels einer dünnen Magensonde das Psychopharmakon in Schleim aufgeschwemmt verabreicht. Die Dosierung betrug 7 mg/100 g Körpergewicht.

Es war nicht immer ganz einfach die Meerschweinchen zu sondieren. Wegen des starken Abwehrreflexes der Tiere gelang dies am besten zusammen mit einer Hilfsperson. Die Sonde durfte nicht zu schnell eingeführt werden, um in der Gegend des Zungengrundes den Schluckreflex auszulösen. Wurde dieser nicht ausgelöst, was meistens auf ein zu eiliges Vorschieben der Sonde zurückzuführen war, wurde die Trachea sondiert und das Medikament inspiriert. Es trat durch Ersticken sofort der Exitus des Tieres ein. Es konnte auch vorkommen, daß die Magensonde sich im Hypopharynx aufspulte. Bei unseren Versuchen zeigten sich Sonden mit steifem Ende geeigneter als solche mit einem elastischen Endstück.

Die Wirkung des Medikamentes trat nach etwa 90 Minuten ein. Die Tiere machten nach dieser Zeit einen völlig gleichgültigen Eindruck, sie zeigten keine Angstreaktionen mehr. Unter der Wirkung von Truxal konnte sich das Meerschweinchen nur schlecht an einer schiefen Drahtebene festhalten, es rutschte ab. Dies war das Zeichen, daß die volle Wirkung erreicht war. In der Schallkammer wurde nun die Hörschwelle abermals überprüft.

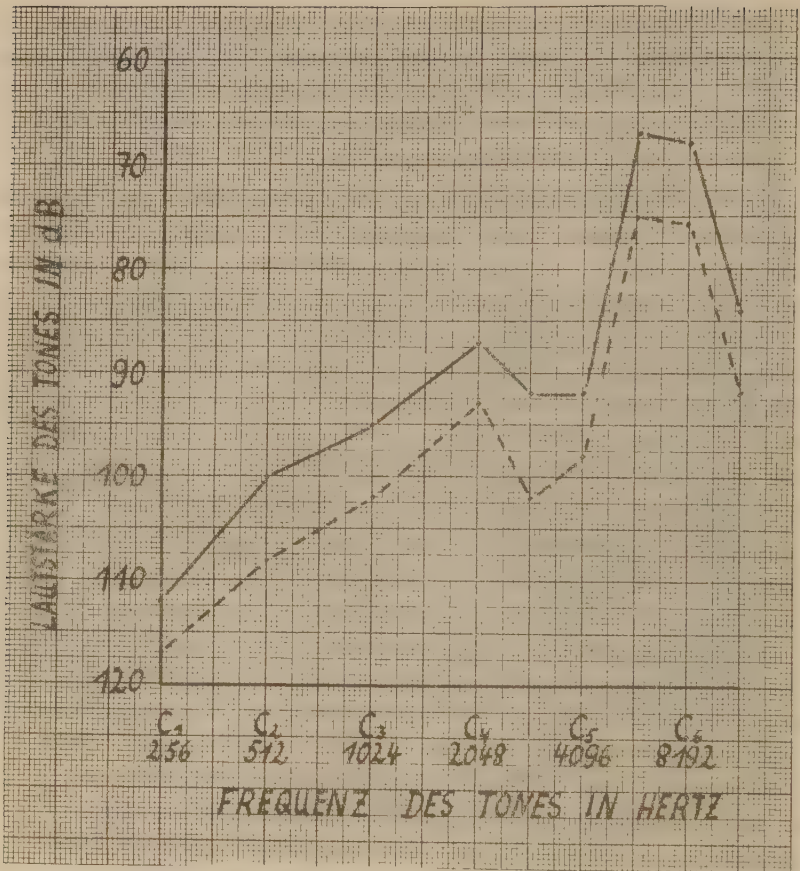


Abb. 9: Schwellenherabsetzung unter Truxal-Wirkung
— mittlere Hörschwelle der Tiere
--- mittlere Hörschwelle der mit Truxal
vorbehandelten Tiere.

Hierbei zeigte sich, daß die Hörschwelle bei allen Tieren im gesamten Frequenzbereich um durchschnittlich 6 dB anstieg, oder in Prozenten ausgedrückt, um fast 18 % höher lag.

Anschließend wurden die sedierten Meerschweinchen 30 min lang beschallt. Der durchsichtige Deckel der Schallkammer gestattete die Beobachtung der Reaktionen der Tiere auf den Lärm. Die Tiere machten keine Versuche mehr, sich von der Schallquelle abzuwenden, sie schienen völlig teilnahmslos zu sein.

Nach 30 min Beschallungszeit mit einer Beschallungsintensität von 126 dB wurden die Tiere sofort und dann in Abständen von 10, 20, 60 min 2, 7, 24 und 48 Stunden auf ihr Hörvermögen überprüft.

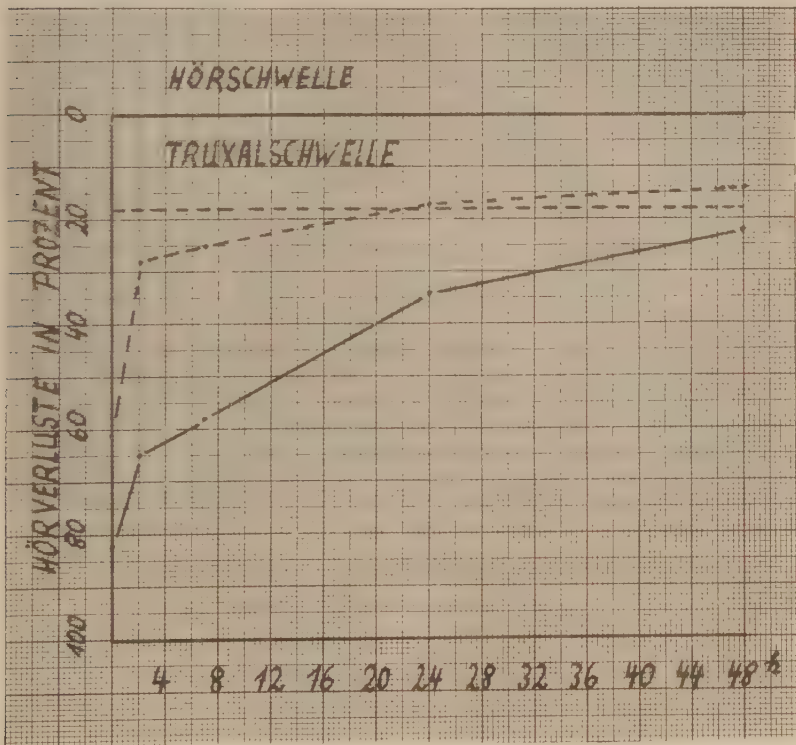


Abb. 10: Erholung des Meerschweinchenohres nach Geräuschbelastung (126 dB/30 min)
.—. ohne Medikament
.-.-.-. nach Truxalverabreichung.

In der Abbildung 10 ist die Wirkung von Truxal auf die Erholung des Gehörs wiedergegeben worden. Der anfängliche Hörverlust liegt bei den mit Truxal vorbehandelten Tieren bei 61 %, bei den Vergleichstieren beträgt er 82 %. Es kommt also zu einer um 21 % stärkeren Hörschädigung bei den nicht vorbehandelten Tieren. Die Erholungskurve steigt in den ersten zwei Stunden bei den "Truxaltieren" besonders steil an. Nach dieser Zeit beträgt der Hörverlust nur noch 28 %. Nach 48 Stunden besteht noch eine Hörschädigung von 14 %. Anders verläuft die Kurve der nicht vorbehandelten Tiere. Sie können sich in den ersten zwei Stunden nach Beendigung der Beschallung nur um etwa 17 % von ihrer Hörschädigung erholen und haben nach dieser Zeit noch einen Hörverlust von 65 %. Nach 48 Stunden haben dann auch diese Tiere sich weitgehend erholt, ihre Hörverminderung beträgt dann noch 22 %.

In der Abbildung 11 sind die Hörverluste der beiden Gruppen bis zu 7 Stunden nach der Beschallung festgehalten worden. Man kann aus der Darstellung ersehen, daß der maximale Hörverlust der Truxaltiere, der sich bei (C_6) befindet, etwa 12 dB beträgt. Auf der anderen Seite ist die Restitution bei der Frequenz von (C_3) schon soweit fortgeschritten, daß hier nur noch ein Hörverlust von knapp 5 dB besteht.

Die unbehandelten Tiere sind von ihrer Schwelle maximal [bei (C_6)] bis zu 29 dB entfernt, und auch 48 Stunden nach der Beschallung liegt die Hörkurve noch 10 dB über der Schwelle.

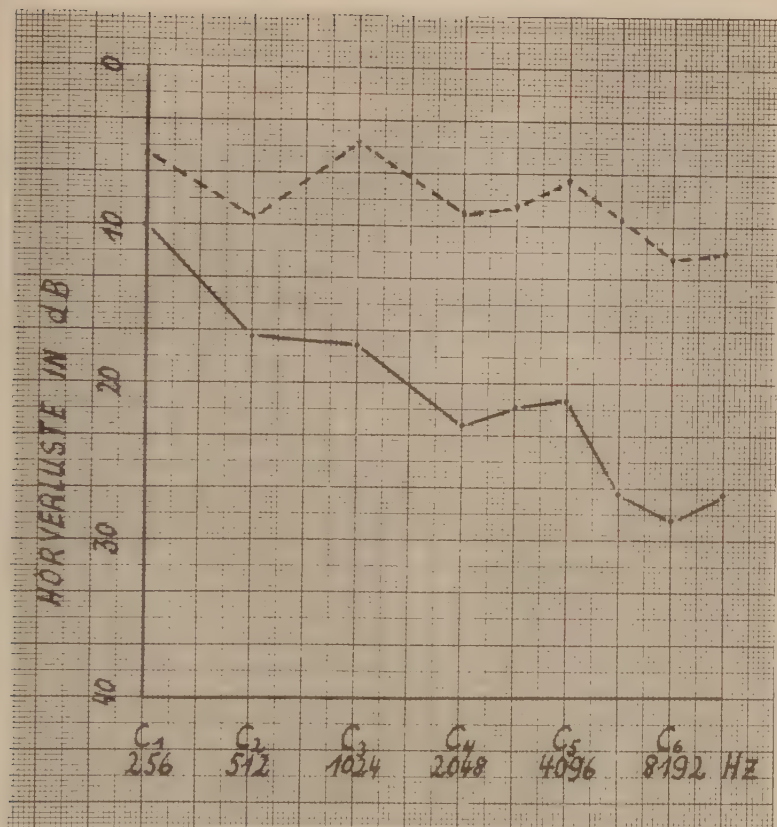


Abb. 11: Hörverluste der Meerschweinchen bis zu 7 Stunden nach der Beschallung.

— . ohne Medikament

- - - - . nach Truxalverabreichung

4) Versuche mit dem Narkotikum Halothan (R)

Als Versuchstiere wurden abermals 20 gleichalte und für jede Versuchsgruppe etwa gleichschwere Meerschweinchen von ca. 300 g ausgesucht. Die eine Hälfte befand sich während der Lärmeinwirkung in Narkose, die andere Hälfte wurde im Wachzustand der gleichen Lärmbelastung ausgesetzt und diente als Vergleichsgruppe.

In der oben beschriebenen Versuchsanordnung konnte in etwa 10 Minuten eine tiefe Narkose erreicht werden. Die in diesem Stadium vorgenommene Beschallung erstreckte sich mit einer Intensität von 126 dB über 75 Minuten. Nach der Lärmeinwirkung wurde die Schallkammer sofort gut gelüftet. Nach einigen Minuten war das Tier wieder erwacht; die erste Hörprüfung wurde aber wegen der anfänglichen Benommenheit der Meerschweinchen erst nach 20 Minuten vorgenommen und dann wieder nach 1,2,7,24 und 48 Stunden. In der Abbildung 12 ist die Erholung beider Tiergruppen graphisch dargestellt. Es ist aus den beiden Kurven leicht ersichtlich, daß die wachen Tiere weitaus stärker hörgeschädigt wurden als die narkotisierten. Dementsprechend erholten die Tiere dieser Gruppe sich auch wesentlich langsamer, als die narkotisierten.

Wie die ersten Hörprüfungen nach der Narkose ergaben, waren die "Narkosetiere" um etwa 29 % weniger hörgeschädigt als die wachen. Noch deutlicher tritt der Einfluß der Narkose nach 48 Stunden in Erscheinung. Zu diesem Zeitpunkt sind die "Narkosetiere" fast wieder normalhörend, die wachen Tiere zeigen aber noch einen Hörverlust von 72 %.

In der Abbildung 13 ist der Hörverlust der Meerschweinchen bis zu 48 Stunden nach der Beschallung aufgezeichnet. Nach dieser Zeit haben sich die narkotisierten Tiere bei den Frequenzen (C_1) und (C_3) bereits völlig erholt, ihren maximalen Hörverlust weisen sie zwischen (C_6) und (C_7) mit 7 dB auf. Die nicht narkotisierten Tiere weisen nach der gleichen Zeit einen Hörverlust zwischen 9 dB bei (C_1) und 35 dB bei (C_6) auf.

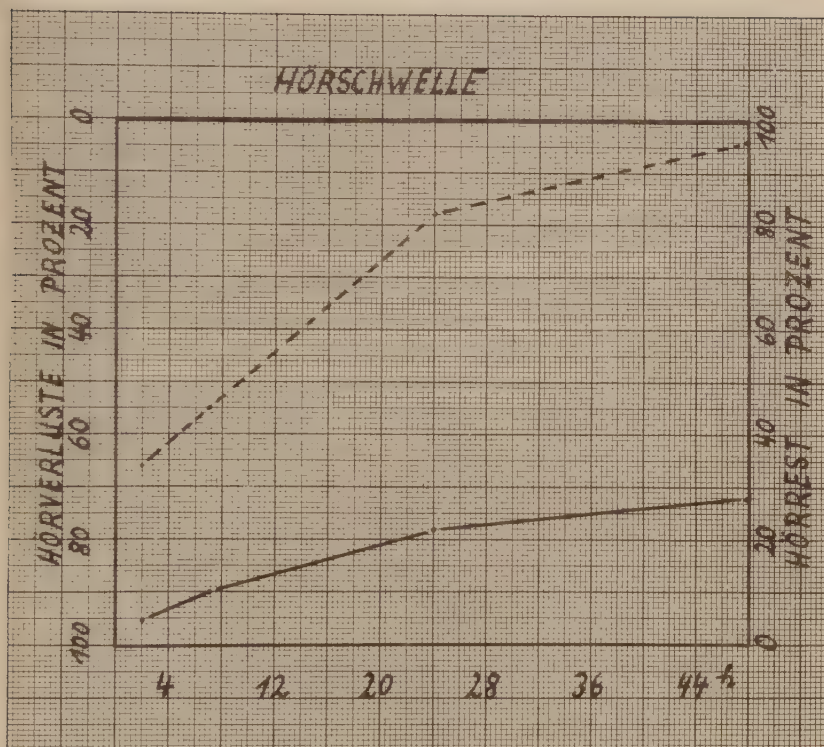


Abb. 12: Erholung des Meerschweinchenohres nach
Geräuschbelastung (126 dB / 75 min)
.—. im Wachzustand
.-.-.-. in Narkose (Halothan)

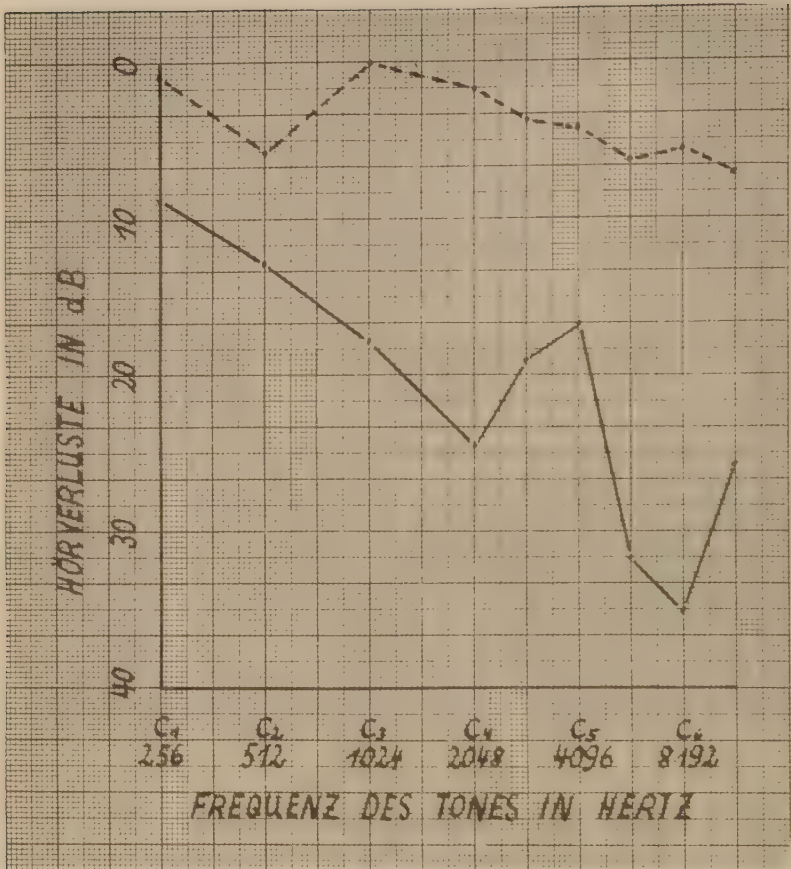


Abb. 13: Hörverluste der Meerschweinchen bis zu 48 Stunden nach der Beschallung

.——. im Wachzustand

.----. in Narkose

D) Besprechung der Versuchsergebnisse

Nach den mitgeteilten Versuchsergebnissen von KOTTMEYER, spricht vieles dafür, daß eine vasomotorische Komponente in Form einer Minderdurchblutung des Innenohres als Teilursache der Hörschädigung nach Lärmreizen anzusprechen ist. Die Schalltransformation im Innenohr ist ein energieverbrauchender Vorgang, der an eine ausreichende Sauerstoffzufuhr gebunden ist. Wie MISRAHY nachgewiesen hat, beziehen die Haarzellen des Innenohres ihren Sauerstoff aus der Endolymphe, die von den Epithelien der Stria-vascularis mit Sauerstoff und Elektrolyten versorgt wird. Die O_2 -Spannung in der Endolymphe ist demnach abhängig von der Zufuhr von Sauerstoff aus den Stria-Epithelien und weiterhin vom Sauerstoffverbrauch in den Haarzellen. Da die Schalltransformation, wie VOSTEEN schreibt, ein energieverzehrender Vorgang ist, wird während der Beschallung sicher auch vermehrt Sauerstoff verbraucht werden.

Wenn nun ein starker Schallreiz auf das Innenohr einwirkt, kommt es zusätzlich zu Veränderungen der Durchblutung in den Innenohrgefäßen, wie von KOTTMEYER an radikaloperierten Ohren nachgewiesen wurde. Diese mit zunehmender Intensität der Schallbelastung abnehmende Durchblutung war ja bereits früher von KOTTMEYER in der Peripherie festgestellt und von ihm als psychovasomotorischer Reflex benannt worden. - YOSHIOKA konnte direkt an der Stria vascularis eine Verminderung der Durchblutung in Form einer Konstriktion dieser Gefäße zeigen. - Eine Konstriktion der Striagefäße führt aber sofort zu einer verminderten Zufuhr von Sauerstoff an die Endolymphe, und da die Endolymphe als O_2 -Reservoir der Haarzellen gilt, muß eine Konstriktion der Stria vascularis ein vermindertes Angebot an O_2 für die Haarzellen nach sich ziehen. MISRAHY konnte dies bestätigen. Er wies nach, daß die O_2 -Spannung in der Endolymphe nach Lärmeinwirkung deutlich absinkt.

Auf der einen Seite sinkt die Sauerstoffspannung in der Endolymphe nach Lärmbelastung ab, auf der anderen Seite besteht aber ein erhöhter Bedarf der Haarzellen an O_2 . Diesem Bedarf können die Striaepithelien nicht nachkommen, deshalb kommt es zu Veränderungen an den Haarzellen. Die veränderten Kernbilder sind von BECK mikroskopisch und von KOIDE und auch SPOENDLIN elektronenmikroskopisch nachgewiesen worden. Die nachgewiesenen Veränderungen der Mitochondrien ziehen Störungen im Energiehaushalt der Zelle nach sich. So konnten VOSTEEN wie auch FALTYNEK und VESELY Hemmungen der ATP-Bildung nachweisen, die nach ihrer Meinung sich ungünstig auf die Erholung der Zelle auswirken. Durch eine i.v. Verabreichung von ATP vor der Beschallung konnten FALTYNEK und VESELY die Erholung von der Schallschädigung wesentlich beschleunigen.

Außer der verminderten ATP Bildung stellt sich ein Schwund an Atmungsfermenten nach Beschallung ein, der als Ausdruck der Erschöpfung der Zelle von VOSTEEN gedeutet wird.

Die Durchblutungsstörungen, die zu den Veränderungen der biochemischen Prozesse hinzukommen, sind die Folge einer ergotropen Umstellung. Nach der Belastung sinkt die ergotrope Wirkung wieder ab, und die trophotrope Wirkung des Parasympathicus tritt mehr hervor, wodurch die Erholung begünstigt wird.

Die Versuchsergebnisse von BETZ, der im Bereich des Thalamus und Hypothalamus nach Lärmbelastung eine Mehrdurchblutung fand, sprechen nicht gegen unsere Ansicht, daß es nach Lärmeinwirkung zu einer Minderdurchblutung des Innenohres kommt. Da der Thalamus und Hypothalamus eine wichtige Umschaltstelle von der Cortex zu den vegetativen Zentren darstellen, ist eine Mehrdurchblutung dieser Gebiete nach Lärmbelastung nicht erstaunlich.

Nach den von KOTTMAYER durchgeführten rheographischen Untersuchungen am Labyrinthblock radikaloperierter Patienten ergab sich bei wachen Probanden eine Abnahme

der Innenohrdurchblutung, die in Narkose nicht zu registrieren war. Es lag daher die Vermutung nahe, daß nur bewußt wahrgenommene Schalleindrücke zu einer Minderdurchblutung des Innenohres führen. Falls es richtig ist, daß solche Durchblutungsstörungen des Innenohres nur im Wachzustand auftreten, müßte sich die Lärmschädigung im Wachzustand leichter auslösen lassen als in Narkose. Um noch einen Schritt weiterzugehen, müßte ein Psychopharmakon, das die durch den Lärm ausgelöste affektive Wirkung beim Tier dämpft, ebenfalls eine günstige Wirkung auf Schallschädigung und Readaptationszeit ausüben.

Die Versuchsreihe mit dem Psychopharmakon Cyrpon zeigt als erstes eine Herabsetzung der Hörschwelle beim Meerschweinchen um durchschnittlich 5,2 %. Nach Beschallung mit Lärm einer Lautstärke von 116 dB 30 min lang betrug die Schwellenerniedrigung der sedierten Tiere sofort nach Beschallung etwa 85 %, bei den nicht vorbehandelten Tieren war die Schwelle um etwa 90 % herabgesetzt. Nach 24 Stunden hatten sich die mit Cyrpon behandelten Tiere fast wieder erholt, ihr Hörvermögen betrug noch 2 %, im Gegensatz zu den nicht sedierten Meerschweinchen, die zu diesem Zeitpunkt noch eine Schwellenerniedrigung von 22 % aufwiesen. Eine wesentlich stärkere Wirkung als Cyrpon hatte das Truxal. Die Hörschwelle im gesamten Frequenzbereich war vor der Beschallung bereits um durchschnittlich 18 % heraufgesetzt. Nach der Beschallung (126 dB / 30 min) lag der Hörverlust der "Truxaltiere" bei etwa 61 %, im Gegensatz zu den nicht sedierten Tieren, die gleich nach der Beschallung einen Hörverlust von 82 % aufwiesen. Die Hörschädigung ist also bei den nicht mit Truxal vorbehandelten Tieren um 21 % höher. Nach zwei Stunden betrug der Hörverlust der "Truxaltiere" noch 28 %, nach 48 Stunden nur noch 14 %. Anders verläuft die Erholung der nicht mit Truxal sedierten Tiere, die nach zwei Stunden noch eine Hörschädigung von 65 % hatten und nach 48 Stunden noch um 22 % hörgeschädigt waren. Cyrpon und noch stärker Truxal haben in erster Linie eine beruhigende Wirkung auf das Tier. Es war besonders nach der Truxalgabe eine Dämpfung der Affek-

tivität bemerkenswert. Schreckreaktionen waren nach Cyrpon bzw. Truxalverabreichung nicht mehr festzustellen. Diese Schreckreaktionen, die immer eine sympathicotone Einstellung bewirken und eine vorübergehende Anämie nach sich ziehen, werden gehemmt. Dementsprechend konnten KOTTMEYER und WANDEL auch beobachten, daß bei Probanden, die vor der Beschallung ein psychotropes Pharmakon verabreicht bekamen, die Intensität der Schwebungsklänge zur Auslösung einer psychovasomotorischen Reaktion stets erhöht werden mußte.

Bei den Beschallungsversuchen (126 dB 75 min) in Halothan-narkose sollte die Wirkung des Lärms auf das Innenohr bei völliger Ausschaltung des Bewußtseins untersucht werden. Wie aus der Abb. 12 zu ersehen ist, wurden die narkotisierten Tiere wesentlich weniger hörgeschädigt als die wachen. Sie erholten sich auch schneller als die wache Vergleichsgruppe. Dieses Verhalten ist um so bemerkenswerter, weil ja sicherlich die schützende Wirkung der Binnenohrmuskeln in Narkose wegfällt, und die Lärmeinwirkung in vollem Umfang vom Mittelohrapparat weitergeleitet wird zum Innenohr. Die unmittelbar nach der Beschallung festgestellte Hörschädigung ist bei den narkotisierten Tieren um etwa 29 % geringer als bei den wachen Meerschweinchen. Nach 24 Stunden ist der Unterschied noch ausgeprägter, zu diesem Zeitpunkt weisen die Narkosetiere noch einen mittleren Hörverlust von 19 % auf, die wachen Tiere einen solchen von 79 %. Nach 48 Stunden sind die in Narkose beschallten Meerschweinchen annähernd normalhörend, ihr Hörverlust beträgt 4 %. Die wachen Tiere haben nach dieser Zeit noch eine Hörverminderung von 72 %. Um diese deutlichen Unterschiede in der Hörschädigung zwischen narkotisierten und wachen Tieren zu klären, muß man sich vor Augen halten, daß einige Körperfunktionen in Narkose verändert sind. Wie erwähnt, konnten KOTTMEYER sowie ETHOLM und EGENBERG bei ihren Lärmversuchen an Menschen in Narkose keine Änderungen der verschiedenen Kreislauffunktionen feststellen. Der psychovasomotorische Reflex wird demnach durch

Psychopharmaka gehemmt und ist in Narkose nicht auslösbar. Es tritt deshalb keine Vasokonstriktion der Innenohrgefäße ein und das O_2 -Angebot an die Endolympe bleibt unverändert. Da nach HUNTER der ganze Stoffwechsel in Halothannarkose vermindert ist und nach BARTH und MEYER der Energiebedarf der Zellen in Narkose reduziert wird, kann die überschüssige Energie (der ATP Gehalt der Zellen ist in Narkose um 30 % erhöht) für den schalltransformierenden Vorgang zur Verfügung bleiben. Einen weiteren Beweis für den verminderten Energiebedarf in Narkose brachten LÜBBERS und Mitarbeiter, die in diesem Zustand einen um 20 % geringeren O_2 -Verbrauch der Gehirnzellen nachwiesen als im Wachzustand. HUNTER konnte ferner eine parasymphathicomimetische Wirkung von Halothan nachweisen. PLESTER zeigte, daß durch Lärmeinwirkung das normalerweise herrschende Ruhegleichgewicht zwischen Sympathicus und Parasympathicus nunmehr in Richtung des ergotropen Sympathicus verschoben wird. In Narkose wird dieses Ruhegleichgewicht in Richtung des trophotropen Parasympathicus verschoben, verbunden mit vermindertem O_2 -Verbrauch der Zellen. Der Sauerstoff steht bei Reizung der Sinneszellen als Energiereserve für den schalltransformierenden Vorgang zur Verfügung. Im Wachzustand bewirkt die ergotrope vegetative Tonuslage einen höheren O_2 -Verbrauch der Zellen, wie LÜBBERS und Mitarbeiter feststellen konnten, die dann bei Reizung der Sinneszellen eine schnellere Erschöpfung des Stoffwechsels bewirkt und die oben beschriebenen Veränderungen der Kernbilder der äußeren Haarzellen nach sich zieht.

E) Zusammenfassung

An Hand der Literatur wird eine Übersicht über die Veränderungen am Mittelohr und Innenohr gegeben, die auf eine über das physiologische Maß hinausgehende Lärmeinwirkung zurückzuführen sind. Da bewußt wahrgenommene Schallreize Durchblutungsänderungen in der Peripherie hervorrufen, wird vermutet, daß diese auch eine Durchblutungsstörung im Innenohr

bewirken. Um diese Frage zu klären, werden gleichalte und gleichschwere Meerschweinchen unter verschiedenen Bedingungen beschallt und die Erholung des Gehörs mittels des Preyer-schen Ohrmuschelreflexes verfolgt.

Es wurden insgesamt drei Versuchsreihen durchgeführt: in zweien bekamen die Meerschweinchen vor der Beschallung ein Psychopharmakon (Cyrpon^(R)* und Truxal^(R)*), in der dritten waren die Tiere während der Lärmeinwirkung mit Halothan^(R) narkotisiert. In jeder Gruppe wurden Leerversuche mit gleichvielen Meerschweinchen durchgeführt. Anschließend an die Beschallung wurde in gleichen zeitlicher Abständen (nach 10, 20, 60 min 2, 7, 24 und 48 Stunden) das Hörvermögen geprüft.

Bei den Versuchen mit Cyrpon zeigte sich, daß dieses Medikament die Hörschwelle der unbeschallten Tiere um durchschnittlich 5,2 % herabsetzt. Nach der Lärmeinwirkung (116 dB 30 min) hatten die mit Cyrpon sedierten Meerschweinchen einen Hörverlust von etwa 85 %, die Vergleichstiere einen solchen von fast 90 %. Nach 24 Stunden betrug die Hörschädigung der "Cyrpontiere" noch etwa 2 % im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, deren Hörverlust zu diesem Zeitpunkt noch bei etwa 22 % lag (Abb. 7). Die Tiere der zweiten Gruppe wurden mit Truxal sediert, das die Hörschwelle der unbeschallten Tiere um etwa 18 % herabsetzt. Die Beschallungsintensität betrug 126 dB, die Beschallungszeit wiederum 30 min. Der sofort nach der Beschallung feststellbare Hörverlust lag bei den "Truxal-tieren" bei 61 %, bei den Vergleichstieren bei 82 %. Nach zwei Stunden waren die sedierten Meerschweinchen noch um etwa 28 % und nach 48 Stunden noch um 14 % hörgeschädigt. Anders verläuft die Kurve der nicht vorbehandelten Tiere (Abb. 10). Ihr Hörvermögen liegt nach zwei Stunden noch etwa 65 % und nach 48 Stunden 22 % von der Ausgangsschwelle entfernt.

* (R) Tropon-Werke, Köln-Mühlheim

(R) Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/Main

Einen noch weitaus deutlicheren Unterschied ergaben die Versuche mit dem Narkotikum Halothan (Abb. 12). Zwei Stunden nach Beendigung der Beschallung (126 dB 75 min) war die Schwelle der "Narkosetiere" um 66 % herabgesetzt, nach 24 Stunden nur noch um 18 %, und nach 48 Stunden bestand eine Hörverminderung von lediglich 4 %. Im Vergleich dazu zeigen die wachen Tiere nach zwei Stunden eine um 95 % herabgesetzte Schwelle, nach 24 Stunden beträgt der Hörverlust 78 % und nach 48 Stunden noch 72 %.

Zusammenfassend könnte man die Versuchsergebnisse in folgender Weise deuten: Bewußt wahrgenommene Schalleindrücke führen zu einer ergotropen Einstellung des Organismus mit erheblicher Minderdurchblutung des Innenohres, durch welche die Störung des Zellstoffwechsels vermehrt wird. Die Dämpfung des Bewußtseins bzw. dessen Ausschaltung bewirkt eine trophotrope Einstellung, in der auch die durch bewußte Lärmwahrnehmung hervorgerufene Vasokonstriktion wegfällt. Nach LÜBBERS und Mitarbeitern ist der O_2 -Verbrauch des Gehirns in der Narkose etwa 20 % niedriger als im Wachzustand. Wenn die geringere Hörschädigung in Narkose allein die Folge des niedrigeren Ruhestoffwechsels wäre, müßte man annehmen, daß die Differenz zwischen der Schädigung der wachen und der der narkotisierten Tiere eine ähnliche Größenordnung hätte. Wie die Kurven der Abbildung 12 zeigen, ist die Hörschädigung bei den wachen Tieren aber um ein Mehrfaches größer, als bei den narkotisierten, obgleich bei ihnen auch noch der Schutzreflex der Binnenohrmuskeln wirksam werden müßte. Das Verhältnis der Schädigung zwischen wachen und narkotisierten Tieren beträgt etwa 3,4: 1. Dieser erhebliche Unterschied läßt sich nur durch eine im Wachzustand bewirkte Mangel durchblutung des Innenohres mit vermindertem O_2 -Angebot erklären, obgleich die die Haarzellen erreichende akustische Energie durch Wegfall des Innenohrmuskelreflexes in Narkose größer sein müßte. Es ist deshalb wahrscheinlich die durch den Lärm über den psychovasomotorischen Reflex ausgelöste Minderdurchblutung ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese der Lärmschwerhörigkeit.

F.) Literaturangaben

- BARK, I., : Lehrbuch der Anaesthesiologie.
BERGMANN, H. : Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1955.
- BARTH, L., : Moderne Narkose.
MEYER, M. : Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1965.
- BECK, Chl. : Kernveränderungen der Haarzellen nach
Beschallung. Archiv.f.Ohr-usw.Heilk.,
u.Z.Hals-usw.-Heilk. Bd.167, 1955.
- Läsionen der Meerschweinchencochlea durch
Kälteeinwirkung. Archiv f.Ohr-usw.Heilk.
u.Z.Hals-usw.Heilk. Bd.174,S.169-172 (1959).
- Reaktionen der Kerne der äußeren Haar-
zellen beim Meerschweinchen auf adäquaten
Reiz. Archiv f.Ohr-usw.Heilk. u.Z. Hals-
usw.Heilk. Bd. 170,S. 81-98 (1956).
- BECK, Chl. u. : Morphologische Veränderungen an der Schnecke
BEICKERT, P. : des Meerschweinchens bei Sauerstoffmangel
und Lärmbelastung. Archiv f.Ohr-usw.Heilk.
u.Z. Hals-usw.Heilk. Bd.172,S. 238-245 (1958)
- BECK, Chl. u. : Feinstrukturelle und histochemische Verände-
MICHLER, H. : rungen an den Strukturen der Cochlea beim
Meerschweinchen nach dosierter Reintonbe-
schallung. Archiv f.Ohr-usw.Heilk. u.Z.
Hals-usw.Heilk. Bd. 174,S. 496-567 (1960).
- BECK, Chl. u. : Morphologische Veränderungen der Sinnes-
PLAZOTTA, G. : zellen des Cortischen Organs nach Einwirkung
von Hochfrequenzstrom. Archiv f.Ohr-usw.
Heilk. u.Z. Hals-usw. Heilk. Bd.168,S.305-312
(1956).
- BEICKERT, P. u. : Der Einfluß vegetativ wirksamer Pharmaka auf
BECK, Chl. : das Cortische Organ beim Meerschweinchen.
Archiv f.Ohr-usw.Heilk. u.Z. Hals-usw.Heilk.
Bd.170,S.122-131 (1956).
- BETZ, E. : Die lokale Gehirndurchblutung bei Emotionen.
Pflügers Archiv Bd. 278, S. 82 (1963/64).
- Umstellreaktionen der Gehirndurchblutung
bei chronischem Lärm. Archiv f.Physikalische
Therapie, 17.Jahrg. (1965) Heft 1.
- BETZ, E. u. : Fortlaufende Registrierung der lokalen Durch-
HENSEL, H. : blutung im Inneren des Gehirns bei wachen,
frei beweglichen Tieren.
Pflügers Archiv 274, 608 (1961/1962).
- BETZ, E. : Die Wirkung verschiedener Narkotika auf die
OEHMIG, H. u. : lokale Gehirndurchblutung der Katze.
WÜNNENBERG, W. : Z.f.Kreislaufforschung, 54, 503 (1965).

- BORGHESAN : zit. b. VOSTEEN.
- BENNINGHOFF, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
GOERTTLER, K. Bd. 3 (1960),
Urban & Schwarzenberg, München u. Berlin
- CORBEILLE, C.u.: zit. b. KOTTMAYER
BALDES
- DARROW, C.W., zit. b. BETZ.
VIETH, R.N., :
WILSON, J.
- ECKENHOFF, I.E.: Einfluß der Anästhesie auf Durchblutung und
Stoffwechsel des Gehirns, der Anaesthesist
13, 208 (1964).
- v.EIFF, A.W.u. : Der Einfluß von Meprobramat auf Spannungs-
JESDINSKY, H.J. : zustände. Klin. Wochenschrift 37. Jahrg. 3. Heft
(1959)
- ETHOLM, B. u. : The Influence of noise on some circulatory
EGENBERG, K.E. : functions. Acta oto-laryng. (Stockholm)
58, 208 (1964).
- FALTÝNEK, L. u. : Zur Restitution der Mikrophonpotentiale
VESELY des Meerschweinchens nach kurzfristiger
Lärmbelastung. Archiv Ohren-Nasen- u. Kehlkopf-
Heilk. 184, 109-114 (1964).
- GERSTNER, H.: Untersuchungen über den PREYERschen Ohr-
muschelreflex des Meerschweinchens.
Z. Hals-Nas.-Ohr, 47, 487 (1941).
- HAHLBROCK, K.H.: "Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde-ein kurzgefaßtes
Handbuch in drei Bänden."
G.Thieme Verlag Stuttgart (1965).
- HUNTER, A.R. : Halothan. Der Anaesthesist 9 (1960)
No. 5, 175-181.
- KANZOW, E. u. : Vasomotorik der Hirnrinde und EEG-Aktivität
KRAUSE, D. : wacher, frei beweglicher Katzen.
Pflügers Archiv 274, 447 (1961/62).
- KOIDE, Y. : zit. b. FALTÝNEK, n. VOSTEEN.
: zit. b. VOSTEEN.
- KOTTMAYER, G. : Die verminderte Hirndurchblutung nach Lärm-
einwirkung als mögliche Teilursache der
Innenohrschädigung. Archiv Ohren-usw. Heilk.
u. Z. Hals-usw. Heilk. 180, 738 (1962).
- Die Wirkung von Schwebungsklängen auf das
Verhalten des Hautwiderstandes und Finger-
kuppenvolumens bei objektiven Höruntersu-
chungen. Archiv f. Ohr-usw. Heilk. u. Z. f.
Hals-usw. Heilk. 178, 322 (1961).

- KOTTMEYER, G. : Objektive Audiometrie mittels plethysmo-
graphischer Registrierung.
Archiv f.Ohr-Nas.-u.Kehlk.Heilk.175,490(1959).
- Objektive Höruntersuchungen an Erwachsenen
und Kindern unter der Einwirkung psycho-
troper Pharmaka. Z.f.Laryngologie usw.
43. Jahrg. Heft 5, S. 275-279.
- Plethysmographische Untersuchungen nach
schwellennahen sensorischen und sensiblen
Reizen. Archiv f.Ohren usw. u.Z.f. Hals usw.
177, 297 (1960).
- Rheographische Untersuchungen am Schädel
des Menschen nach vorübergehender Abklemmung
der Arteria carotis communis externa und
interna. Archiv f.Ohren usw. u. Z.f.Hals
usw. 181, 235 (1962).
- Wirkung des Lärmes auf den Menschen.
HNO-Wegweiser 9.Bd.3.Heft,Dez.1960,S.66-69.
- LEHMANN, G. u. : zit. b. KOTTMEYER
MEYER-DELIUS, J.:
- LEHNHARDT, E. : Die C₅ - Senke, ihre Deutung auf Grund all-
gemeingültiger physiologischer Vorstellungen.
HNO-Wegweiser 14.Bd. 2.Heft,Febr. 1966
S. 45-52.
- LEHNHARDT, E.: Die Berufsschäden des Ohres. Archiv Ohren
usw. Kehlkopfheilk. 185, 71-242 (1965)
- LÜBBERS, D.W., : Der Sauerstoffverbrauch der Großhirnrinde
INGVAR, U.A. : im Schlaf und Wachzustand beim Hund.
Pflügers Archiv 281, (1964) S. 58.
- MAGOUN, H.W. : zit. b. BARK, BERGMANN
- MEYER ZUM : Das Hörvermögen bei Sauerstoffmangel.
GOTTESBERGE, A. : Archiv Ohren-usw.Heilk.u.Z.Hals-usw.Heilk.
153, 238 (1943)
- Zur Physiologie der Haarzellen. Archiv Ohren-
usw.Heilk. u.Z. Hals-usw.Heilk. 155, 308-314
(1949).
- MC.DOWALL,D.G. Cerebral Blood Flow during
HAPER, A.M. u. : Halothane Anaesthesia. Brit.Y.Anaesthes.35,
JACOBSON, J. 394-402 (1963).
- MISRAHY, G.A. : zit. b. VOSTEEN
- MISRAHY, G.A., : zit. b. BECK
ARNOLD, J.E.,
MUNDIN,
SHINABARGER, E.W.
GARWOOD

- MÖLBERT : zit. b. VOSTEEN
- MORUZZI, G. : zit. b. BARK, BERGMANN u.a.
- MIZUKOSHI, O. : zit. b. LEHNHARDT
 KONISHI, T., :
 NAKAMURA, F.
- NAKAMURA, F. : zit. b. BECK
- NEUMANN, G., : zit. b. LEHNHARDT
 NEUBERT, K.
- PERLMANN, H.B., : zit. b. LEHMANN
 KIMURA, R.
- PLESTER, D. : Der Einfluß vegetativ wirksamer Pharmaka
 auf die Adaptation bzw. Hörermüdung.
 Archiv Ohr-usw.Heilk. u.Z.Hals-usw.Heilk.
162, 473-478 (1953).
- RANKE, O.F. : zit. b. VOSTEEN
- RAUCH, S. : Die Rolle der Elektrolyte beim Hörvorgang.
 Archiv f.Ohren-usw.Heilk. u.Z.f.Hals-usw.
 Heilk. 178, 126 (1961).
- REIN, H. : Einführung in die Physiologie des Menschen.
 SCHNEIDER, M. : 12.Aufl., Springer Verlag Berlin, Göttingen,
 Heidelberg (1956).
- RÜEDI, L. : Die Schallschädigung des Ohres,
 Documenta Geigy, Nr. 2, 1957.
- RÜEDI, L., : Akustisches Trauma und Funktion des Innen-
 FURRER, W. : ohres. Acta oto-Laryngologica 33, 460
 (1946).
- SPOENDLIN, H. : Submikroskopische Veränderungen am Cortischen
 Organ des Meerschweinchens nach akustischer
 Belastung. Pract.oto-Rh.-Laryng. 20, 197
 (1958).
- SEYMOUR, J.C. : zit. b. BECK
- SEYMOUR, J.C. u. : Some aspects of the Sympathetic nervous
 TAPPIN, J.W. : System in Relation to the inner ear.
 Acta otolar. 43, 618 (1953).
- TANNER, K. : Über Hörermüdung und akustisches Trauma
 und deren Beeinflussung durch vegetativ
 wirksame Pharmaka. Acta oto-laryngologica
45, 65 (1955).
- TONNDORF, I.,
 HYDE, R.W. u. : zit. b. BECK!
 BROGAN, F.A.

- VOSTEEN, K.H. : Erschöpfung der Phonorezeptoren nach funktioneller Belastung. Archiv Ohren-usw. Heilk u.Z. Hals-usw.Heilk. 172, 489-512 (1958)
- Neue Aspekte zur Biologie und Pathologie des Innenohres. Archiv Ohren-usw.Heilk. u.Z. Hals-usw.Heilk. 178, 1-104 (1961)
- WERNER, Cl.F. : Protoplasmakugeln im Cortischen Organ bei experimenteller Schallbeschädigung. Archiv Ohr-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 172, 221. (1958)
- WERNER, Cl. F. : zit. b. LEHNHARDT
- WOLLMAN, H.,u.a.: Cerebral Circulation of Man During Halothane Anesthesia.Anesthesiology 25, 180 (1964).
- YOSHIOKA, K. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß lauter Töne auf die cochlearen Blutgefäße. Zbl. Hals-Nase-u.Ohren-Heilk. 61, 324 (1958).

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. Kottmeyer
danke ich für die Überlassung des Themas
und die wertvollen Anregungen bei der
Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.med. O.Braun-Falco, Direktor
der Universitäts-Hautklinik Marburg/Lahn
bin ich für den Arbeitsplatz in seiner
Klinik sehr zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Arztes und Zahnarztes Dr.med. und Dr.med.dent. Hans Bremer und seiner Ehefrau Regina geb. Bürkmayer in Lüneburg geboren.

Die Volksschule besuchte ich von Herbst 1944 bis Ostern 1950 in Lüneburg. Danach war ich Schüler der Oberschulen in Uelzen, Lüneburg und Spiekeroog.

Am 3. März 1960 bestand ich die Reifeprüfung an der Hermann-Lietz-Schule in Spiekeroog.

Im Sommersemester 1960 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich am 1.3.1963 die zahnärztliche Vorprüfung bestand.

Außer dem Wintersemester 1963/64, in dem ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München studierte, absolvierte ich die klinischen Semester an der Philipps-Universität in Marburg.

Am 17.1.1966 habe ich die zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß bestanden.

Meine akademischen Lehrer der Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten:

Bommer, Braun-Falco, Dimroth, Dölle, Gedigk, Hamm, Hering, Heuser, Janke, Korb, Kottmeyer, Lang, Löhr, Mahr, Mann, Marx, Maurath, Niessing, Oksche, Pantke, Petry, Rosemann, Schiff, W.Schmidt, Seidel, Siegert, Siess, Walcher.

Meine akademischen Lehrer der Ludwig-Maximilian-Universität München waren die Herren Professoren und Dozenten:

Heiss, Ketterl sowie Frau Schug-Kösters.

